

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

No

THÈSE

481

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

WALDMAN Aron

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Né le 25 Avril 1938, à Varsovie (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le

**L'ICTÈRE CHOLESTATIQUE RÉCIDIVANT
DE LA GROSSESSE.**

RAPPORT D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE.

Président : Mr. M. CONTE, Professeur;

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6°)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

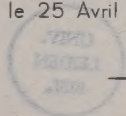
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

WALDMAN Aron

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Né le 25 Avril 1938, à Varsovie (Pologne)



Présentée et soutenue publiquement le

L'ICTÈRE CHOLESTATIQUE RÉCIDIVANT DE LA GROSSESSE.

RAPPORT D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE.

Président : Mr. M. CONTE, Professeur

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1969



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
 (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAI-
 NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
 LELONG (M.), LEVY (M^{lle} J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
 (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
 (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
 (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON
 (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^{me} ASSESSEUR Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie.....	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	GOUGEROT (L.)
- - - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - - -	MALMEJAC (J.)
- - - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° - MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- - - - -	HOUSSET (E.)
- - - - -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - - - -	BOUR (H.)
- - - - -	BROCARD (H.)
- - - - -	CAROLI (J.)
- - - - -	FACQUET (J.)
- - - - -	LAMBLING (A.)
- - - - -	LAUNAY (Cl.)
- - - - -	PAYET (M.)
- - - - -	PERRAULT (M.)
- - - - -	SIGUIER (F.)
- - - - -	WORMS (R.)
- - - - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan- tile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

Clinique des maladies du sang	
à titre personnel (hématol.)	ANDRÉ (R.)
-	BOUSSER (J.)
-	DREYFUS (B.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(	CONTE (M.)
(	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales	
(Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- (Pitié)	RAMBERT (P.)
- (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
- à titre personnel	RICHET (G.)
-	CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale	
(Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de	
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
- à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-	
ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
- à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie	
(Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
(Gustave-Roussy)	
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-)	BAUMANN (J.)
(Cochin)	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	SICARD (A.)
(Tenon)	OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé- dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi- que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi- que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

MM.

	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(CECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GREMY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale.....RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo- gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté... M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la)

Bibliothèque,)

Conservateur du Musée
d'Histoire de la Médecine)

d'Histoire de la Médecine)

Conservateurs) Mme FORGET (F.);
) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.),
) LE NOIR (G.)

) Mlles DUMAITRE (P.),

LAURENT (H.),

) LE NOIR (G.)

Bibliothécaires(Mme CONDET (J.),

(Mlle DUROZOT (M.-F.),

(ROBERGE (D.),

(LE QUANG LINH (G.),

(REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

Avec toute ma reconnaissance
et mon affection.

A MES AMIS DU CANADA

qui, par leur aide, m'ont permis
de poursuivre mes études.

Qu'ils trouvent ici un témoignage
de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M. CONTE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici
nos plus sincères remercie-
ments.

A Monsieur le Docteur R. VIGUIÉ

Médecin des Hôpitaux de la Région de Paris

Qui a bien voulu nous inspirer
le sujet de cette thèse et qui
nous a toujours guidé avec
bienveillance.

Qu'il veuille trouver ici le
témoignage respectueux de notre
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. CAROLI .

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a fait découvrir
l'hépatologie.

Qu'il soit assuré de notre
profonde admiration.

A NOS MAÎTRES AU COURS DE NOS ÉTUDES :

Monsieur le Docteur CALVET

Monsieur le Docteur SCHWUB

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Professeur DAVID

Monsieur le Docteur RYCKEWAERT

Monsieur le Docteur EVEN

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Docteur G. ALBOT

Monsieur le Docteur LOUVET

Monsieur le Docteur OURI

Qu'ils soient ici remerciés
de leur enseignement.

L' ICTÈRE CHOLESTATIQUE RÉCIDIVANT

DE LA GROSSESSE

RAPPORT D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE

**
*

Nous avons observé, dans le service de notre Maître le Docteur Roger VIGUIÉ, un ictère de type cholestatique survenant chez une jeune femme enceinte. Cet ictère semble, par la plupart de ses caractères, pouvoir se rattacher au groupe des ictères récidivants de la grossesse.

Voici le résumé de cette observation :

Madame S... Christiane, 33 ans, est adressée dans le service, fin Septembre 1968, pour un ictère.

Une dizaine de jours avant l'apparition de la jaunisse, s'est installé un prurit intense, féroce, prédominant sur l'abdomen, la poitrine, la paume des mains. Il se marque par des lésions de grattage. Puis l'ictère est apparu. Il est modéré, cutanéomuqueux, s'accompagnant d'urines foncées et de selles incomplètement décolorées. Il évolue depuis une quinzaine de jours sans modification d'intensité. Il ne s'accompagne ni de fièvre, ni de douleurs abdominales.

A l'examen clinique, outre l'ictère et les lésions cutanées déjà signalées, on note que :

- le foie est de volume normal, qu'il n'est pas douloureux; tout au plus existe-t-il une légère sensibilité de la région hépato-cholédocienne à l'inspiration profonde ;

- la rate n'est ni perçue, ni percutable ;

- il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale, ni purpura. Enfin, les aires ganglionnaires sont normales. L'appareil cardio-vasculaire est normal, pouls bien frappé à 80 ; la tension artérielle est basse, à 9 $\frac{1}{4}$.

L'interrogatoire ne retrouve pas de notion d'antécédent digestif ou hépatique net. Il n'y a pas de jaunisse dans l'entourage de la malade. La seule thérapeutique que la malade ait reçue se résume à 3 injections de SYNERGON dans un but diagnostique.

Par contre, son passé obstétrical est chargé : elle a eu 10 grossesses, dont :

- . 5 enfants vivants normaux,
- . 4 avortements dont le dernier date de Novembre 1965,
- . 1 enfant mort-né.

Enfin, fait important, au cours de sa précédente grossesse, elle a présenté un prurit intense, ayant débuté au 5me mois de la gestation et n'ayant cédé qu'après l'accouchement. Ce prurit ne s'est pas accompagné d'ictère et n'a donné lieu à aucune investigation biologique.

Les dernières règles normales datent du 4 Août 1968. Il existe donc un retard de règles d'environ 6 semaines : la grossesse est confirmée rapidement par les réactions biologiques qui sont positives.

Devant cet ictère accompagné d'un prurit féroce, survenant au cours d'une grossesse débutante, un bilan paraclinique a été entrepris. Ses résultats sont les suivants :

1°)- Examens hématologiques :

- N.F.S. : G.R. : 4.050.000

G.B. : 6.800

Formule : Polynucléaires neutrophiles 60 %
Polynucléaires éosinophiles 1 %
Lymphocytes 25 %
Moyens mononucléaires 3 %
Monocytes 11 %

Plaquettes : 230.000

- Réticulocytes : 1,3 %.

- Electrophorèse de l'hémoglobine normale.

2°)- Le bilan hépatique :

Les résultats en sont rassemblés dans un tableau. On notera :

- L'absence de tout signe de cytolyse. Les transaminases étaient strictement normales à l'entrée. Elles se sont très légèrement élevées le lendemain de la ponction-biopsie hépatique.

- Les tests de floculation sont très peu perturbés.

- Par contre, il existe des signes de cholestase nette : élévation de la bilirubinémie et des sels biliaires avec présence de sels et pigments dans les urines, élévation modérée du cholestérol et des phosphatases alcalines à la limite supérieure de la normale, une B.S.P. très franchement retenue, enfin une élévation nette des alpha, puis des bêta-globulines.

Enfin, la ponction-biopsie hépatique n'a montré aucune anomalie. En voici le compte rendu :

"Il n'y a pas de nécrose cellulaire, pas de dégénérescence graisseuse en amas mûriforme ; bref, aucun signe hépatique. L'architecture de l'organe est conservée et il n'a pas été vu non plus de signe de rétention".

Signalons enfin qu'une cholécystographie orale avait été pratiquée en ville en Janvier 1968. Elle montrait une vésicule volumineuse, se vidant lentement, mais sans aucune image de lithiasse.

Evolution

: Durant tout le temps de l'hospitalisation, l'état général de la malade est resté bon, l'appétit normal, aucun signe clinique nouveau n'est apparu. Le prurit très intense rendait la malade irritable et perturbait le sommeil. Un traitement comportant 10 grammes de Cholestyramine par jour n'a que très

peu diminué le prurit.

	<u>29 Sept.</u>	<u>10 Oct.</u>	<u>20 Oct.</u>
Bilirubine totale	57 mg/l	25 mg/l	-
libre	32 mg/l	11 mg/l	-
conjuguée	25 mg/l	14 mg/l	-
Acides biliaires totaux (sang) ..		36,5 mg/l	-
Réaction de Hay	+	-	-
Réaction de Grimbert	+	-	+
Phosphatases alcalines ...	8 U.B.	6 U.B.	-
Cholestérol total	2,50 g/l	-	2,10 g/l
B.S.P. 15 mn	60 %	-	37 %
45 mn	49 %	-	36 %
Transaminases T G O	15 U	80 U	-
T G P	35 U	80 U	-
Kunkel-zinc	38 U.V.	-	32 U.V.
Mac Lagan	18 U.V.	-	14 U.V.
Cetavlon	24 U.V.	-	14 U.V.
Taux de prothrombine	100 %	-	-
Protides totaux	72 g/l	-	70 g/l
Albumines	51 %	-	43 %
Globulines alpha-1	3 %	-	3 %
alpha-2	10 %	-	12 %
bêta	9 %	-	17 %
gamma	27 %	-	25 %

Ainsi, cet ictère survenu au cours de la grossesse ne peut être mis sur le compte ni d'une cholestase extra-hépatique d'origine mécanique, ni d'une hépatite virale (les premiers tests hépatiques ont été pratiqués 15 jours environ après le début des troubles). Il n'existait pas de signes d'hémolyse.

Par contre, en faveur de l'ictère récidivant

de la grossesse plaident :

- les antécédents obstétricaux très particuliers ;
- un épisode prurigineux à la fin de la grossesse précédente ;
- l'existence d'un syndrome cholestatique net avec un état général conservé, sans fièvre, sans douleur ;
- l'absence de toute lésion histologique.

Il faut cependant souligner quelques traits particuliers chez notre malade :

- L'ictère est apparu très tôt au cours de la grossesse (vers la 3e semaine), après l'administration de trois injections d'un composé contenant 1 mg de folliculine et 10 mg de progestérone.

- Les signes de cholestase sont nets, sauf les phosphatases alcalines qui ne se sont élevées que jusqu'à la limite supérieure de la normale.

- Une proportion importante de bilirubine libre.

Bien que le tableau ne soit pas typique, c'est pourtant le diagnostic d'I.C.R.G. qui nous semble le plus probable.

A l'occasion de cette observation, nous avons fait une revue de la littérature récente de la maladie. Nous avons ainsi découvert que d'autres publications rapportaient, au cours de l'I.C.R.G., les "anomalies" qui nous ont frappé.

Il est actuellement admis que l'ictère cholestatique récidivant de la grossesse (I.C.R.G.) est une affection particulière liée à l'état de gravidité. Il s'agit d'un ictère rétentionnel par cholestase intra-hépatique, rétrocedant rapidement et complètement après l'accouchement et récidivant lors d'une grossesse ultérieure. Le tableau clinique et biologique est aujourd'hui bien connu, mais aucun signe pathognomonique de l'affection n'a encore été décrit. L'I.C.R.G. est donc, en quelque sorte, un diagnostic d'élimination.

Malgré de nombreuses recherches biologiques portant sur le mécanisme d'excrétion de la cellule hépatique, malgré l'apport récent du microscope électronique, la pathogénie exacte de cette cholestase très particulière n'est pas encore connue. La grande majorité des auteurs s'accordent, cependant, à incriminer comme facteur déclenchant (ou causal) les sécrétions hormonales.

HISTORIQUE

La première mention de l'ictère récidivant de la grossesse a été faite par HOFFMANN, il y a bientôt un siècle (en 1872). Mais, c'est AHLFELD, en 1883, qui décrit la première observation d'ictère bénin survenant en fin de grossesse et ayant tendance à réapparaître lors des grossesses suivantes. En 1907, KEHRER insista sur les signes cliniques et biologiques de cholestase et, en 1924, BOREEL évoqua pour la première fois la cholestase intra-hépatique.

Mais, jusqu'en 1950, peu d'auteurs se sont intéressés à cette affection puisque, au total, on ne relève que 32 observations dans la littérature mondiale (citées par HAEMMERLI).

Dans les années 50, les auteurs scandinaves ont particulièrement étudié cette affection, et c'est surtout à SVANBORG (1954) et à THURLIN (1955) que revient le mérite d'une description complète de la maladie. LYUNGREN fit, en 1956, la première biopsie hépatique dans l'I.C.R.G. et, en 1965, LARSSON-COHN publia la première étude au microscope électronique.

Cette affection a été décrite dans la littérature sous diverses dénominations :

- Ictère idiopathique de la grossesse (littérature allemande).
- Ictère de la grossesse (NIXON, 1947).
- Hépatite bénigne de la grossesse (CAROLI, 1954).

- Hépatotoxémie ou encore hépatotoxémie endogène de la grossesse (THURLING, 1955).

- Ictère récidivant de la grossesse (SVANBORG, 1959).

- Hépatose (SHEEHAN, 1961).

- Hépatose gravidique ou ictère de la fin de la grossesse (BARNES, 1962).

- Ictère cholestatique récidivant de la grossesse (PERREAU et ROUCHY, 1961).

- Ictère bénin de la grossesse (1961).

- Ictère idiopathique récidivant de la grossesse (McALLISTER, 1962).

G É N É R A L I T É S

Dans une étude récente (1966), HAEMMERLI a fait une mise au point détaillée de l'I.C.R.G. en représentant l'ensemble des observations parues à cette date. Nous voudrions, par une revue rapide de la littérature ultérieure, insister sur quelques caractères cliniques et évolutifs controversés (notamment quant au pronostic foetal) et surtout faire état des travaux récents qui tentent de préciser les mécanismes biologiques de cette affection. Seront aussi mentionnées les études récentes faites grâce à la microscopie électronique.

Enfin, la mise en parallèle de l'I.C.R.G. avec des phénomènes semblables, observés au cours de la grossesse normale et au cours des cholestases médicamenteuses, semble déboucher sur des hypothèses pathogéniques intéressantes. Il en est de même des cholestases idiopathiques observées en dehors de la grossesse.

I- La répartition géographique de l'affection a été très discutée.

EASTMAN, en 1962, souligne le grand nombre de cas rapportés dans les pays scandinaves et la rareté des cas nord-américains. En effet, en 5 ans, de 1954 à 1959, 67 observations ont été décrites par les Suédois. Pendant la même période, on ne relève qu'une seule observation anglaise (DOWIE) et aucune en Amérique du Nord. EASTMAN insiste sur cette constatation et en fait un caractère étiologique de l'af-

ANNEE	AUTEUR	NOMBRE DE CAS	REMARQUES	BIOPSIE
1962	BROUQUET LAGLAIRE	1		
1963	TRAISSAC	1	Observation détaillée	Examen histologique
1964	FAST	14	Description d'ensemble : 1 cas familial	7 ponctions-biopsies du foie
1965	HOLZBACH	1	Observation détaillée : cas familial	1 ponction-biopsie du foie
1965	BOAKE	1	Observation détaillée	Microscope électronique
1965	COURPAS	3	Observation détaillée	
1966	ELIAKIM	5	Observation très détaillée	
1966	ALU	4	Observations très détaillées	1 cas. Microscope électronique
1966	SZINNYAI	1	Observation résumée	
1966	ROSEN LUND	1	Observation détaillée	
1967	ADLERCREUTZ	10	L'auteur fait état de 10 observations, mais n'en décrit qu'une en détail.	Microscope électronique
1967	LEVY	1	Observation résumée	
1967	KREEK	7	L'auteur fait état de 3 prunits et 4 ictères gravidiques	
1968	DEWHURST	1	Evoquant le pronostic des I.C.R.G., fait état d'une observation (Pas de détails)	
1968	HECHT et CAROLI	1	Observation détaillée : 1 cas familial	Microscope électronique
		52		

fection.

En revanche, KREEK, en Septembre 1967, discute ce point de vue : depuis que la maladie est mieux connue, les observations se sont multipliées et il a, lui-même, pu rassembler, en 6 ans, 14 cas au New-York Hospital Cornell University Medical Center.

De même, il est frappant de remarquer que si HAEMMERLI fait état d'un total de 126 observations parues jusqu'en 1964 et de 6 cas personnels non encore publiés, on peut relever depuis 51 nouveaux cas décrits dans la littérature d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord. Dans ce total, sont incluses trois publications dont HAEMMERLI ne fait pas état, bien qu'elles soient antérieures à son travail (BROUQUET-LAGLAIRE, 1962 - TRAISSAC, 1963 - FAST, 1964) (Voir Tableau).

En outre, un certain nombre de cas ont été rapportés avec un diagnostic a posteriori. La prise de médications contraceptives par voie orale ayant entraîné un ictère cholestatique, l'anamnèse a révélé, lors de grossesses antérieures, l'existence d'un prurit et d'un ictère récidivant :

ELLIOT, 1965 : 1 cas.

LARSSON-COHN, 1965 : 1 cas.

THULIN, 1966 : 2 cas.

II - La fréquence de la maladie
est difficile à apprécier.

A- La fréquence de l'ictère (quelle qu'en soit l'étiologie) au cours de la grossesse a été évaluée à environ 4 pour 1.000 accouchements, pour IKONEN. En quatre ans (1960-63), sur 38.911 accouchements effectués dans deux cliniques obstétricales de Helsinki, 148 ictères ont été diagnostiqués.

HAEMMERLI, en additionnant les statistiques de onze auteurs, évalue la fréquence moyenne de l'ic-

tère au cours de la grossesse à 6 pour 10.000 (avec des extrêmes de 2,4 pour 10.000 et 110 pour 10.000).

B- La fréquence de l'ictère cholestatique de la grossesse est très variable selon les auteurs.

- FAST en apprécie la fréquence absolue à 4 pour 10.000, puisqu'il a trouvé 14 cas sur 36.385 accouchements.

- HAEMMERLI chiffre la fréquence relative de l'I.C.R.G. à 6,4 pour 100 : 29 cas de cholestase récidivante sur 456 cas d'ictère au cours de la gestation.

La meilleure connaissance de la maladie et la détection des formes frustes font croître la fréquence relative de l'affection par rapport aux autres ictères de la grossesse.

III - L'existence de cas familiaux
a été rapportée, suggérant la possibilité d'une transmission héréditaire de l'affection.

HAEMMERLI a colligé sept cas où un parent très proche de la malade (mère ou soeur) a présenté des épisodes soit d'ictère, soit de prurit récidivant à chaque grossesse. Nous en avons retrouvé encore 3 observations. FAST cite une de ses malades dont la soeur a souffert d'un ictère à trois grossesses successives. Dans l'observation de HOLZBACH, c'est la mère et la soeur de la malade qui ont présenté des troubles ictériques à chaque grossesse. La soeur a pu être explorée à deux reprises : elle avait un ictère fruste en fin de grossesse et il existait biologiquement une cholostase. Par contre, une deuxième soeur de la même malade a eu deux grossesses non compliquées. Une enquête parmi les autres membres de la famille n'a pas révélé d'autres cas. HECHT et CAROLI rapportent une observation unique par le fait que la malade atteinte d'I.C.R.G. avait une soeur qui souffrait d'une cholostase récidivante idiopathique typique.

DESCRIPTION CLINIQUE

La description clinique comportera :

- d'abord, un tableau typique dont les traits sont admis par tous les auteurs ;
- puis, les aspects qui s'écartent, plus ou moins, de ce schéma (et dont certains sont discutés) ;
- enfin, l'évolution, en insistant plus particulièrement sur le pronostic de cette affection et notamment sur le pronostic foetal dont la gravité est très diversement appréciée.

I - LE TABLEAU TYPIQUE

réalise un ictère cholestatique clinique, biologique et anatomique, survenant en fin de grossesse, guérissant rapidement après l'accouchement, pour récidiver lors d'une nouvelle gestation.

A- CLINIQUE.

L'affection débute le plus souvent au cours du troisième trimestre de la grossesse. Sur quarante-cinq observations dont l'évolution est détaillée par HAEMMERLI, trente fois (66 %) les troubles sont apparus après la vingt-quatrième semaine de la gestation.

1°)- Le prurit est pratiquement constant. Premier signe à apparaître, il persistera tout au long de la maladie. Il ne s'accompagne d'aucun trouble dermatologique. Il est généralisé, mais surtout net

au tronc et aux membres. Il peut prédominer aux paumes et plantes. Rebelle aux thérapeutiques habituelles, il est parfois aggravé par la chaleur, l'humidité. D'intensité variable, il est souvent insupportable, entraînant des lésions de grattage. Il peut retentir sur le psychisme, et même sur l'état général, par l'insomnie qu'il entraîne dans certains cas.

2°)- L'ictère apparaît, en règle, 7 à 15 jours après l'installation du prurit. Il est souvent précédé par une coloration foncée des urines et une légère décoloration des selles. Son intensité est variable, mais il est généralement fruste et peut même passé inaperçu de l'entourage et de la malade. C'est alors l'intense coloration des urines qui reste le seul témoin clinique de l'ictère.

3°)- Les signes sont isolés.

a)- Il n'existe pas de signes d'accompagnement dans les cas typiques. Aucun prodrome n'a annoncé les troubles. L'état général et l'appétit sont conservés. La température est normale.

b)- L'interrogatoire précise, en outre, l'absence d'antécédents d'hépatite virale, de lithiasse biliaire, de transfusion sanguine ou d'injection quelconque, de prise de médicaments connus pour leur hépato-toxicité, enfin l'absence d'incompatibilité Rhésus.

c)- L'examen ne révèle aucune anomalie, en dehors du teint ictérique et des lésions de grattage. L'abdomen n'est pas douloureux. Le foie et la rate, difficiles à palper chez une femme en fin de grossesse, sont de volume normal. Il n'existe pas d'ecchymoses cutanées. L'examen obstétrical montre un utérus dont le volume correspond à l'âge de la grossesse et il n'existe aucun signe de souffrance foetale.

Bref, il s'agit d'un ictère accompagné

d'un prurit souvent féroce et survenant en fin de grossesse.

B- L'EXAMEN BIOLOGIQUE.

1°)- Il montre qu'il s'agit d'un ictère cholestatique.

a)- Dans les urines, on trouve des taux élevés de sels et de pigments biliaires.

b)- Dans le sang :

- La bilirubinémie est augmentée, mais de façon modérée. Les chiffres habituellement retrouvés sont de 20 à 60 mg par litre. Il s'agit essentiellement de bilirubine conjuguée. Le taux le plus élevé que nous ayons relevé est de 84 mg par litre (McALLISTER cité par HAEMMERLI).

- La cholestérolémie s'élève souvent, mais non toujours. Elle ne dépasse pas en règle 4 g par litre. Mais des taux plus importants ont été publiés (5,90 g par litre dans une observation personnelle de HAEMMERLI). Le taux d'estérification du cholestérol reste normal.

- Dans un travail récent, SVANBORG (1967) signale l'élévation des lipides totaux.

- Les phosphatases alcalines sont élevées dans la grande majorité des cas. Le taux moyen se situe entre 10 et 20 unités Bodansky. Dans l'observation de TRAISSAC, elles étaient de 28 unités Bodansky.

- Le test d'élimination de la B.S.P. est constamment perturbé. Si la rétention à 45 minutes est presque toujours supérieure à 10 %, des chiffres dépassant 25 % sont souvent signalés (TRAISSAC, KREEK, HOLZBACH).

- Les sels biliaires n'ont pas été

dosés dans l'ensemble des observations consultées. C'est pourtant à leur élévation qu'on attribue le prurit. Leur présence en grande quantité dans les urines traduit, cependant, une élévation de leur concentration sanguine. Ils ont été dosés dans les cas de prurit gravidique isolés (Nous y reviendrons).

2°)- Le protidogramme montre les mêmes perturbations qu'au cours d'une grossesse normale : chute modérée de la protidémie (en moyenne 65 g par litre) prédominant sur les albumines. Les électrophorèses rapportées par IKONEN montrent une légère élévation du taux des alpha et bêta-globulines et une chute modérée des gamma-globulines (24 cas étudiés).

3°)- Les autres tests d'exploration hépatique, par contre, restent en principe normaux :

- Le taux de prothrombine reste normal ou ne s'abaisse que de façon très modérée.
- Les tests de floculation ne sont pas perturbés.
- Les transaminases ne s'élèvent pas.

Toutes les anomalies décrites apparaissent avant l'installation des signes cliniques et vont s'accroître progressivement pour atteindre leur maximum dans les derniers jours de la grossesse.

Nous reproduisons les dosages successifs pratiqués chez une malade d'ELIAKIM. Les premières anomalies sont apparues avant toute manifestation clinique (le moment approximatif d'apparition du prurit est marqué d'un astérisque).

Nombre de jours avant l'accouchement	Bilirubinémie mg/l	Phosphatases alcalines U.B.	Cholestérol total g/l
62	14	8	3
48	11	8,2	3
34	16	10,6	3
* 20	26	11,2	3,88
5	36	15	3,69

C- ASPECTS ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE.

1°)- Aspect macroscopique du foie.

Quelques rares laparoscopies ont été pratiquées: elles ont montré un foie de volume et de coloration normaux. La vésicule était atone, comme elle l'est souvent au cours de la grossesse, mais ne montrait aucune anomalie. Dans un cas de GROS, l'examen a été pratiqué deux jours avant un avortement: il existait quelques mouchetures verdâtres sur le foie.

Dans quelques cas où le diagnostic de lithiase biliaire n'avait pu être éliminé avec certitude, une laparotomie exploratrice a confirmé l'intégrité des voies biliaires, l'existence d'un écoulement biliaire dans le duodénum et l'aspect et le volume normaux du foie. Dans une observation d'ADLERCREUTZ, existaient cependant, à la surface du foie, de gros canaux biliaires dilatés, alors que le volume de la glande était normal. L'auteur insiste sur cet aspect: le volume normal du foie permet d'éliminer une cholostase extra-hépatique et évoque une cholostase intra-hépatique. Dans une observation de DEBRE et coll., la vésicule contenait une bile épaisse et très foncée; mais la majorité des auteurs insistent sur l'aspect normal de la bile. Dans un cas d'ADLERCREUTZ, un drainage biliaire, laissé en place après intervention, a per-

mis de constater que l'aspect et le volume quotidiens de la bile, la pression dans le cholédoque étaient normaux.

2°)- De nombreuses ponctions-biopsies hépatiques ont été faites ces dernières années, mais les avis restent cependant partagés sur les aspects histologiques en microscopie optique.

a)- Pour quelques auteurs, il n'existe aucune anomalie. Dans le travail de HAEMMERLI, 8 biopsies sur 37 étaient normales. De même, ELIAKIM ne retrouve que quelques capillaires congestifs. Un tableau de cholestase clinique et biologique au cours de la grossesse, contrastant avec des aspects histologiques normaux, serait hautement évocateur de la cholestase intra-hépatique de la grossesse.

b)- Le plus souvent, cependant, des lésions microscopiques sont rapportées (TRAISSAC, FAST, ADLERCREUTZ, KREEK).

- Dès le faible grossissement, on voit des images de rétention biliaire sous forme de thrombi biliaires dans les capillicules. Les aspects prédominant et souvent siégeant exclusivement au centre du lobule. Quelques granulations biliaires existent dans le cytoplasme de certaines cellules.

- Au fort grossissement, on constate que les cellules hépatiques sont normales. Tout au plus, quelques-unes sont-elles légèrement tuméfiées, prenant un aspect "régénératif". Les espaces portes sont normaux. Les canaux biliaires qui y sont vus ne sont pas dilatés et ne contiennent pas de bile. On peut parfois noter, par endroits, quelques vaisseaux congestifs et une discrète infiltration leucocytaire, mais il n'y a pas d'aspects inflammatoires nets ni d'hyperplasie du tissu conjonctif.

Tous les auteurs soulignent la disposition irrégulière de ces anomalies : la rétention biliaire ne frappe pas tous les lobules. Certains paraissent

indemnes.

Ce caractère pourrait peut-être expliquer le fait que certains auteurs n'ont retrouvé aucune anomalie.

3°)- Enfin, depuis 1965, plusieurs études au microscope électronique se sont attachées à préciser les anomalies qui peuvent exister dans cette maladie (LARSSON-COHN, ELIAKIM, ADLERCREUTZ, BOAKE).

a)- L'essentiel des lésions se trouve au niveau du pôle biliaire de la cellule hépatique.

Presque tous les capillicules sont dilatés (seulement 50 % pour BOAKE) et certains de façon très importante. Les dimensions maximum observées par ADLERCREUTZ étaient de 5 x 8 microns (d'après COSSEL, le diamètre normal du capillicule est de 0,4 à 1,5 micron et il est toujours inférieur à 3 microns). Dans la lumière, se trouve une substance granuleuse et dense : la bile.

Les microvillosités qui limitent la lumière du capillicule sont anormales : aplaties ou distordues en plus petit nombre ou même complètement disparues par endroits.

LARSSON-COHN signale, au niveau du cytoplasme péricapilliculaire, une bande plus dense formant ce que BIAVA a appelé "péricanalicularetoplasm". De même, BOAKE décrit, autour de la membrane du capillicule, une zone cytoplasmique de 0,4 à 0,6 micron d'épaisseur où n'existe aucun organe. L'ectoplasme péricanaliculaire formation normale est donc élargi.

b)- Si, dans l'ensemble, le reste de la structure cellulaire est normal, on a encore signalé :

- une dilatation du réticulum endoplasmique ;

- des mitochondries géantes anormales, dont la membrane interne est remplacée par un ensemble de traits parallèles, alternativement clairs et sombres, orientés selon le grand axe de la mitochondrie (ADLERCREUTZ). LARSSON-COHN décrit des aspects de même type en parlant d'"aspects de myélinisation". Cet auteur décrit, en outre, des "corps lamellaires": organites de même dimension que les mitochondries et formés de stries concentriques. Il signale aussi l'existence d'aspects intermédiaires entre la mitochondrie normale et le "corps lamellaire".

ADLERCREUTZ a fait, chez trois malades, des examens répétés. Il a constaté que les aspects étaient identiques, qualitativement et quantitativement, au moment de l'apparition de l'ictère et sept semaines après ; cinq semaines après l'accouchement, les mêmes images existaient mais elles étaient plus frustes ; trois mois après l'accouchement, aucune anomalie n'était décelable.

D- ÉVOLUTION.

Tous ces troubles cliniques, biologiques et histologiques persistent tout au long de la grossesse et ne disparaissent qu'après l'accouchement. Les signes cliniques rétrocedent, en règle, très rapidement (quelques jours). Les perturbations biologiques se normalisent plus lentement (quelques semaines).

Enfin, lors de grossesses ultérieures, les mêmes troubles réapparaîtront, en général, à la même époque (50 % des cas). Ce mode évolutif très particulier est l'une des caractéristiques fondamentales de l'affection et prouve bien que les troubles sont liés à la gestation.

II - LES ASPECTS ATYPIQUES.

Un certain nombre d'observations, s'écartant plus ou moins de ce schéma, ont été rapportées. Si les caractéristiques essentielles de l'affection persistent toujours, chacun des signes peut varier, des "anomalies" peuvent se manifester, amenant des discussions que nous évoquerons.

A- LES ASPECTS CLINIQUES.

1°)- L'évolution de l'I.C.R.G. peut être atypique dans sa date d'apparition, de récédive, de guérison.

a)- C'est au cours des quatre derniers mois de la grossesse que la maladie se manifeste dans la majorité des observations.

= Mais un début précoce dès le premier trimestre n'est pas exceptionnel : 5 fois sur 45 dans le travail de HAEMMERLI. Parmi les observations recensées, la date du début des troubles a été précisée 39 fois : dans 31 cas, ils apparurent au cours des quatre derniers mois et, dans 5 cas, dès le premier trimestre. Dans l'une (observation de KREEK), le prurit est apparu à la fin du deuxième mois au cours de trois grossesses successives et, dans l'observation de TRAISSAC, deux mois après la date des dernières règles.

= A l'inverse, un début très tardif est possible (3 fois sur 45, pour HAEMMERLI). Nous avons relevé deux observations où le prurit a précédé de très peu l'accouchement. Ainsi, dans l'observation de LEVY, le prurit est apparu quelques jours avant l'accouchement et l'ictère le lendemain seulement de la délivrance.

b)- Au cours des gestations successives, la réapparition des manifestations pathologiques se fait, en règle, approximativement à la même date (28

cas sur 45 pour HAEMMERLI et 11 fois sur 16 parmi les observations que nous avons consultées). Mais ce début peut être :

- De plus en plus précoce chez la même malade : 7 fois sur 45 (HAEMMERLI) et 2 fois pour nous. Dans l'observation de BOAKE, le prurit a débuté à trois grossesses successives, à la douzième, sixième et quatrième semaine.

- De plus en plus tardif : 7 fois sur 45 (HAEMMERLI) et 3 fois sur 16 pour nous. Dans une observation d'ALU, le prurit est apparu au sixième mois de la première grossesse, puis au neuvième mois de la deuxième.

- Enfin, très capricieux : 3 cas sur 45 dans le travail de HAEMMERLI. Dans une observation personnelle de cet auteur, à six grossesses successives, le prurit a débuté au troisième, septième, septième, cinquième, huitième et deuxième mois.

Nous avons résumé ces données dans les tableaux suivants. La ligne A correspond aux observations rapportées par HAEMMERLI, la ligne B aux observations que nous avons trouvées dans la littérature récente, avec suffisamment de détails quant au cours évolutif de la maladie.

	Nombre de cas	DEBUT DES TROUBLES		
		Quatre derniers mois	1er trimestre	Très tardif
A	45	30	5	3
B	39	31	5	2
Total	84	61	10	5
Pourcentage	100 %	Env. 70 %	Env. 12 %	Env. 6 %

	Nombre de cas	REAPPARITION DES TROUBLES			
		A la même date	Plus précoce	Plus tardive	Capri- cieuse
A	45	28	7	7	3
B	16	11	2	3	0
Total	61	39	9	10	3
Pourcen- tage	100%	64 %	15 %	16 %	5 %

c)- Les troubles cliniques disparaissent, en règle, en quelques jours. Le prurit disparaît le premier et parfois même de façon spectaculaire dès le lendemain de l'accouchement. Dans quelques observations, cependant, le retour à la normale a été retardé. Dans l'observation de BOAKE, après l'accouchement d'un enfant mort-né, lors de la troisième gestation, le prurit et l'ictère ont persisté pendant trois mois. Dans ces cas, certains auteurs se demandent si un facteur intercurrent n'a pas été méconnu. HAEMMERLI cite trois observations où l'ictère a duré plus de six semaines après l'accouchement.

2°)- Anomalies symptomatiques.

a)- L'ictère.

- Des formes ictériques pures (sans prurit) ont été rapportées. Dans un cas de KREEK, l'ictère est apparu dès le premier trimestre, lors de huit grossesses successives. La malade n'a jamais souffert de prurit. L'auteur signale d'autres observations semblables dans la littérature (5 cas sur 22 pour SVANBORG et OHLSSON ; 3 cas sur 38 pour THORLING).

- L'ictère peut être retardé par rap-

port au prurit au-delà du délai habituel de sept à quinze jours. Dans une observation de HAEMMERLI, le prurit est apparu au début du quatrième mois et l'ictère seulement à la fin du neuvième mois, quelques jours avant l'accouchement.

- L'ictère clinique peut manquer lors d'une ou plusieurs grossesses. Nous rapportons l'évolution résumée d'une observation de PERREAU et ROUCHY.

1ère grossesse	:	Prurit isolé apparu au 7e mois.
2ème	"	: Asymptomatique.
3ème	"	: Prurit isolé apparu au 5e mois.
4ème	"	: Avortement au 4e mois.
5ème	"	: Asymptomatique.
6ème	"	: Avortement au 3e mois.
7ème	"	: Prurit apparu au 6e mois et ictère au 8e mois.
8ème	"	: Prurit apparu au 6e mois et ictère au 7e mois.

L'évolution, dans ce cas, semble tendre vers une aggravation progressive : prurit isolé lors des premières grossesses, mais apparition de l'ictère lors des grossesses ultérieures (4 cas sur 45 ont eu une telle évolution dans l'étude de HAEMMERLI). Mais l'évolution inverse est possible : ictère et prurit lors des trois premières grossesses et prurit isolé lors de la quatrième (1 cas de HAEMMERLI).

- Enfin, l'ictère peut complètement manquer lors des gestations successives, réalisant le prurit gravidique isolé.

b)- Le prurit gravidique.

On admet actuellement que le prurit, pendant la grossesse, est une manifestation de dysfonctionnement hépatique. HAEMMERLI a éliminé de son étude le prurit gravidique récidivant qui présente pourtant les mêmes caractéristiques biologiques et évolutives que l'I.C.R.G..

Pour insister sur cette identité, nous résumons une observation rapportée par TOPP :

Une jeune femme de 27 ans est admise à l'hôpital pour un prurit féroce apparu au quatrième mois de sa grossesse. Elle avait déjà souffert du même trouble, lors des deux grossesses antérieures. L'examen pratiqué au cinquième mois n'a révélé aucune anomalie, en dehors d'un aspect foncé des urines. Les explorations biologiques ont montré : des sels et des pigments biliaires dans les urines, une bilirubinémie à 10 mg par litre, une élévation des phosphatases alcalines, une cholestérolémie à 2,15 g par litre, une rétention de la B.S.P. : 35 pour 100 à 35 minutes. Tous les autres tests étaient normaux. Après l'accouchement prématuré de jumeaux sains, le prurit diminue dès le lendemain et disparaît en quinze jours. Un contrôle biologique, fait quelques temps après, a montré la disparition de toutes les perturbations.

SJOVALL a fait une étude comparative du taux des acides biliaires, au cours de la grossesse normale et au cours du prurit gravidique (6 cas). En fin de grossesse, il constate des chiffres dix à cent fois supérieurs à la normale dans le prurit gravidique. La moyenne du taux des acides biliaires sur vingt-cinq dosages, chez les femmes témoins, était de 0,87 mg par litre, alors que la moyenne, chez les femmes souffrant d'un prurit gravidique, était de 27 mg par litre. Il souligne aussi le fait que ce sont surtout les dérivés trihydroxy (acide cholique) qui sont particulièrement élevés.

KATER, dans une étude comparative entre le prurit et la cholostase gravidique, constate des anomalies biologiques et histologiques identiques dans les deux affections.

SCHONFIELD a fait des études pour expliquer la pathogénie du prurit. Il constate qu'il est dû, essentiellement, à l'élévation des dérivés dihydroxycholiques. Il précise, en outre, que c'est leur forte concentration dans la peau et

non dans le sérum qui engendre le trouble.

c)- Les signes d'accompagnement.

Parmi les observations colligées par HAEMMERLI, trois malades seulement avaient présenté des douleurs vives de l'hypochondre droit, avec fièvre à 38°. Il considère que cette symptomatologie n'est pas en rapport avec la cholestase gravidique et qu'une autre explication doit être recherchée. Il insiste sur la parfaite tolérance de l'affection.

Pour IKONEN, on peut noter assez souvent une lassitude, quelques troubles dyspeptiques, des nausées, des vomissements, une gêne ou une douleur épigastrique. Mais ces troubles restent toujours frustes et au second plan par rapport au prurit.

Parmi les observations que nous avons retrouvées dans la littérature, signalons seulement:

- Dans l'observation de KREEK, un début par une asthénie très marquée, une anorexie, des nausées.

- L'existence d'épistaxis et de gingivorragies spontanées (TRAISSAC).

- Une légère hépatomégalie (BOAKE) qui peut parfois être sensible. FAST, sur onze observations, signale six fois une discrète hépatomégalie et trois fois une sensibilité hépatique.

B- LES "ANOMALIES" BIOLOGIQUES.

1°)- La bilirubinémie.

a)- Elle est toujours élevée en cas d'ictère, mais les taux peuvent être très bas alors qu'il existe un subictère clinique (12 à 15 mg par litre dans une observation d'IKONEN).

b)- Il s'agit, en général, de bilirubine conjuguée, mais dans certaines observations on signale une proportion de 40 à 60 % de bilirubine libre (4

observations sur 13 où les dosages ont été rapportés par HAEMMERLI). Dans une observation d'ELIAKIM, la bilirubine libre était à 20 mg par litre pour une bilirubinémie totale de 47 mg. Cette constatation inhabituelle au cours d'un ictère cholestatique n'a pas reçu d'explication admise par tous les auteurs. Les explorations tendant à mettre en évidence une hyperhémolyse sont restées négatives.

2°)- Le taux des transaminases.

Une élévation légère de la transaminasémie est signalée de façon relativement fréquente. Dans le travail de HAEMMERLI, les S.G.O.T. dépassaient 100 Unités Wroblewski dans neuf cas sur vingt-cinq. Elles atteignaient même, dans une observation de KING et KERRINS, 920 U.W. et, dans deux cas d'IKONEN, 716 et 450 U.W.. L'auteur trouve ces taux "étonnants" et propose, dans une optique diagnostique, "de considérer un taux de 250 U.W. comme la limite supérieure rencontrée habituellement dans cette maladie.z

Cette transaminasémie élevée a engendré des attitudes variables. Certains auteurs éliminent simplement du cadre de l'I.C.R.G. de telles observations (ALU). D'autres y voient un argument pour une hypothèse pathogénique : l'I.C.R.G. ne serait qu'une forme cholestatique de l'hépatite virale qui récidiverait à chaque grossesse.

3°)- Des tests de floculation légèrement positifs ont été signalés. Mais il faut insister sur le fait qu'il n'y a pas, dans ces cas, d'élévation concomitante des transaminases.

4°)- Le retour à la normale des perturbations biologiques se fait en règle dans le mois qui suit l'accouchement. Mais il peut survenir beaucoup plus tard. Dans un cas d'ADLERCREUTZ, alors que les signes cliniques avaient disparu en deux semaines, les anomalies biologiques persistaient encore au bout de deux mois. FAST rapporte un cas où les phosphatases alcalines restaient encore élevées au bout de cinq mois. Enfin, dans une observation de HAEMMERLI,

c'est au bout d'un an que les phosphatases alcalines étaient toujours élevées.

C- LES "ANOMALIES" HISTOLOGIQUES

et discussion de la spécificité des lésions décrites.

1°)- Outre les signes habituels, mais frustes, de cholestase centro-lobulaire, d'autres lésions ont été décrites.

a)- Au niveau des cellules : hypertrophie modérée des hépatocytes, cytoplasme finement granuleux ou même ébauche de lésions cytolitiques au niveau de quelques cellules centro-lobulaires.

b)- Hyperhémie traduite par une dilatation des capillaires.

c)- Enfin, une réaction inflammatoire fruste au niveau des espaces portes a été rapportée, avec légère infiltration cellulaire. Dans l'observation de DOAKE, une légère fibrose portale localisée existait.

Mais, fait capital, toutes ces lésions vont complètement disparaître à distance des grossesses.

2°)- Cependant, les lésions de cholestase intra-hépatique ne sont pas spécifiques de la maladie. Toutes les anomalies décrites au niveau du capillicule et au niveau de la cellule traduisent seulement la rétention biliaire, quelle qu'en soit l'origine.

a)- La cholestase extra-hépatique peut, en général, être reconnue, car elle s'accompagne, dans la grande majorité des cas, de signes inflammatoires dans les espaces portes ou, au moins, d'une dilatation des canaux biliaires de gros volume qui sont bourrés de bile.

b)- Par contre, toutes les causes de cho-

lostase intra-hépatique entraînent les images qui ont été décrites. Il en est ainsi :

- des lésions toxiques iatrogènes (chlororomazine, méthylytestostérone, par exemple) ;

- des formes cholestatiques pures des hépatites virales ;

- ou encore des cholestases primitives intra-hépatiques idiopathiques évoluant en dehors de la grossesse (observation de DARNIS et coll.).

Si certains auteurs ont décrit, dans des études limitées, des lésions qui leur paraissaient spécifiques de l'affection qu'ils étudiaient, la lecture d'autres observations prouve que l'unanimité est loin d'être faite à ce propos.

III - LE PRONOSTIC DE L'AFFECTION. *****

Il se pose en termes différents pour la mère et pour l'enfant.

A- LE PRONOSTIC MATERNEL est toujours BON : tous les auteurs sont d'accord.

Il faut cependant signaler quelques particularités.

1°)- Pendant la grossesse, et surtout au moment de l'accouchement, une tendance hémorragique est notée.

TRAISSAC signale une tendance aux gingivorragies et épistaxis, ayant cédé à l'injection parentérale de vitamine K.

HAEMMERLI rapporte, dans un cas personnel, une hémorragie de la délivrance, alors que le taux de prothrombine de la mère était à 37 %. Cependant, l'hémorragie s'est rapidement arrêtée et il n'a pas fallu transfuser.

D'autres auteurs, qui soulignent la relative fréquence des hémorragies de la délivrance, insistent, en revanche, sur le fait que le taux de prothrombine est resté normal. Dans le travail de FAST, sur vingt-neuf grossesses (chez 11 femmes), il y a eu trois fois des hémorragies du post-partum, mais avec un taux de prothrombine normal. Dans l'observation de KREEK, des hémorragies importantes, survenues pendant la délivrance, ont nécessité des transfusions sanguines (2 litres dans un cas). Là encore, l'auteur rapporte un taux de prothrombine normal.

2°)- A distance, le pronostic est toujours bon.

a)- La guérison complète est de règle après l'accouchement.

Signalons, cependant, deux évolutions inhabituelles :

- Dans une observation de PERREAU et ROUCHY (citée par TRAISSAC), une splénomégalie est apparue six mois après l'accouchement.

- Dans un cas rapporté par VIGNES (cité par TRAISSAC), un ictère grave est survenu au cours de la dixième grossesse.

Dans ces deux observations, on peut se demander si un facteur intercurrent n'expliquerait pas plus logiquement cette évolution peu commune. HAEMMERLI, cependant, fait remarquer que le devenir lointain des maladies étudiées est rarement rapporté.

b)- En revanche, il faut souligner la sensibilité exagérée de ces malades aux médications réputées hépato-toxiques.

Nous n'avons trouvé qu'une seule observation (FAST) où une femme atteinte d'I.C.R.G. a été traitée par de la Chlorpromazine pour des vomissements du début de la grossesse (au 2^{me} mois). Trois jours après le début du traitement, un ictère

chalostatique est apparu ; il a rétrogradé rapidement après l'interruption médicamenteuse. L'ictère est réapparu au cinquième mois, comme lors des gestations précédentes, et a suivi son cours habituel.

De même, la prise de médications hormonales (pilule, par exemple) entraîne une véritable rechute de la maladie. Plusieurs observations ont été rapportées dans la littérature (ADLERCREUTZ, LARSSON-COHN, CAROLI).

B- LE PRONOSTIC FOETAL.

1°)- La divergence des avis est ici complète.

a)- Certains auteurs insistent sur le mauvais pronostic foetal de l'I.C.R.G. (ELIAKIM, CHEVREL). Ils rapportent, en effet, des séries où la mortalité infantile par prématurité et les avortements sont très fréquents.

b)- D'autres affirment que le pronostic est toujours bon. ALU, par exemple, a toujours observé, chez ses malades (4 femmes ayant au total 11 grossesses), des accouchements à terme d'enfants vivants. Cet auteur insiste sur les points suivants :

- Les avortements observés dans certaines publications sont souvent le fait d'un petit nombre de femmes qui font des avortements à répétition. Les explorations hormonales manquent dans ces observations, tant pendant la grossesse qu'après.

- Certaines publications manquent de précision et on peut évoquer une éventuelle erreur diagnostique.

- Enfin, l'auteur affirme que les sels biliaires ne sont pas nocifs pour le foetus. En effet, par des injections de sels biliaires marqués, il montre qu'ils ne passent pas la barrière placentaire.

NOM DE L'AUTEUR	A	B	C	D	E	F
BROUQUET LAGLAIRE	1	2	1	1		2
TRAISSAC	1	2	1		1	2
FAST	14	29		15	14	4
HOLZBACH	1	4		1	3	0
BOAKE	1	3		1	2	0
COURPAS	3	13	4	2	7	4
SZINNYAI	1	7		3	4	1
ROSENLUND	1	2			2	0
THULIN *	1	2		2		0
LARSSON-COHN *	1	4		2	2	2
ELIAKIM	4	21	6	10	5	11
DEWHURST	1	5		3	2	2
ELLIOT *	1	3		3		0
ALU	4	11			11	0
CHEVREL	6	15	4	7	4	9
TOTAL A	41	123	16	50	57	37
TOTAL B	31	87	6	33	48	14

Colonne A = Nombre de cas étudiés

Colonne B = Nombre de grossesses suivies

Colonne C = Avortements Colonne D = Prématurés

Colonne E = A terme Colonne F = Nombre d'enfants morts

2°)- En fait, l'approche du problème peut être faite de deux manières différentes :

a)- Par l'étude de statistiques globales qui additionnent les observations rapportées par divers auteurs. Dans ce cas, les chiffres montrent une gravité évidente de l'affection (total A du tableau). Sur 131 grossesses, on constate 16 avortements (13 %), 50 accouchements prématurés (près de 40 %), 37 morts infantiles (près de 30 %).

b)- Mais par l'étude détaillée des observations rapportées, les chiffres qui viennent d'être cités laissent place à d'autres hypothèses. Nous résumons par des tableaux les détails des deux publications où le pronostic foetal est le plus grave parmi les travaux que nous avons colligés.

3°)- Etude détaillée de deux publications.

a)- Cas rapportés par ELIAKIM (Voir tableau).

= Discussion des cas rapportés par ELIAKIM.

Nous avons éliminé l'observation n° 2, où existait une incompatibilité Rhesus.

Tous les avortements (6) ont eu lieu chez la même femme.

Dans le cas particulier de l'observation n° 3, l'auteur signale lui-même qu'il connaît mal les circonstances dans lesquelles se sont déroulées les huit premières grossesses qui se sont toutes terminées par des avortements ou la mort de prématurés.

Dans le cas n° 1, la mort d'un des prématurés est imputable à une cause obstétricale.

Si nous éliminons ces cas particuliers, l'aspect de la statistique d'ELIAKIM change complètement (total B). Il reste alors, sur 12 grossesses :

	Nombre de grossesses	Avortements	Prématurés M = morts V = vivants	Nés à terme	Enfants morts
Obs. 1	4		2 M mais 1 par cause obstét.	2 V	2
Obs. 3	8 premières grossesses	5	3 M		9
	4 dernières grossesses	1	2 V	1 V	
Obs. 4	3		3 V		0
Obs. 5	2			2 V	0
TOTAL A	21	6	10	5	11
TOTAL B	12	1	6	5	2

1 avortement, 6 accouchements prématurés et, en définitive, 2 morts seulement que l'on peut imputer à la maladie et non pas 11.

b)- Cas rapportés par Madame CHEVREL
(voir tableau p. 49).

= Discussion des cas rapportés par Madame CHEVREL.

Là encore, sur 4 avortements, 3 reviennent à la même femme (Obs. n° 3). Et, si on reprend le détail des observations, on constate :

- Dans l'observation n° 3, l'auteur signale qu'un bilan hormonal a été fait et qu'il était perturbé. Un traitement par Diethylène et Progestérone-retard a été institué. Certes, il est tentant de rattacher ces troubles à l'anomalie hépatique, mais

	Nombre de grossesses	Avortements	Prématurés	Nés à terme	Nombre d'enfants morts
Obs. 2	2		1	1	1
Obs. 3	3	3			3
Obs. 4	2		2		0
Obs. 5	2	1	1		2
Obs. 6	3		2	1	3
Obs. 7	3		2	1	0
TOTAL	16	4	1	2	9

la démonstration n'en est pas faite. Sans trouble hépatique, certaines femmes ont des sécrétions hormonales insuffisantes, aboutissant à des avortements à répétition.

- Dans l'observation n° 5, l'auteur lui-même discute la possibilité d'une hépatite virale. En outre, l'évolution des accouchements était inhabituelle : très longue et très hémorragique, aboutissant à la naissance d'enfants macérés.

- Dans l'observation n° 6, les dosages biologiques n'ont été faits que trois mois après le début de l'ictère. Ils ont montré un syndrome de cholestase net, un taux des transaminases normal à ce stade, mais aussi un cholestérol à 1,82 g (ce qui est très inhabituel), des tests de floculation nettement perturbés.

c)- Si nous éliminons, sur le plan statistique, ces deux publications dont les résultats

concernant le pronostic foetal contredisent les travaux des autres auteurs, il nous reste alors (Total R dy tableau d'ensemble) 87 grossesses avec 6 avortements, 33 prématurés dont 8 morts.

4°)- Nous pensons qu'il est possible de distinguer deux problèmes :

a)- Les avortements qui surviennent chez un petit nombre de malades ou dans des observations dans lesquelles d'autres explications peuvent être évoquées. Elles posent le problème, non éclairci, d'un trouble endocrinien, conséquence (ou même cause ?) de l'atteinte hépatique. Nous n'avons pas trouvé d'étude d'ensemble sur ce problème au cours de l'I.C.R.G..

b)- L'accouchement prématuré.

Il est beaucoup plus difficile de ne pas faire de corrélation directe entre la prématurité et l'I.C.R.G., étant donné sa fréquence au cours de la maladie. Ainsi, l'incidence de la prématurité dans notre statistique "réduite (Total 3) reste de 33 prématurés sur 87 grossesses, soit une fréquence d'environ 35 %. Parmi ces prématurés, on trouve encore 8 morts, soit une mortalité d'environ 10 % sur l'ensemble des 61 grossesses et de 25 % sur l'ensemble des 33 prématurés.

A titre d'exemple, nous rapportons le travail de DIGNAN qui a étudié la survie foetale après accouchement prématuré au cours des complications de la grossesse. Il a trouvé une mortalité de:

- 3 % au cours des maladies rénales,
- 4,5 % au cours de la toxémie,
- 5,5 % au cours de l'hypertension artérielle,
- 7 % au cours du diabète,
- 9 % au cours de l'incompatibilité Rhesus.

Ainsi, l'I.C.R.G. n'est pas une affection bénigne pour l'enfant. La prématurité est ici

fréquente, mais soulignons aussi que la mortalité au cours de cette prématurité est nettement plus grande qu'au cours des autres causes de prématurité.

CONCLUSION

On n'a pu montrer aucune corrélation entre le pronostic foetal et la gravité d'un ou plusieurs symptômes de la maladie. Si des troubles de l'excrétion biliaire des hormones ont pu être mis en évidence, nous n'avons pas trouvé d'études d'ensemble qui aient étudié, d'une part les corrélations qui pourraient exister entre l'I.C.R.G. et un éventuel trouble hormonal et, d'autre part, les différences sur le plan endocrinologique qui pourraient exister entre les femmes qui avortent, celles qui accouchent prématurément et celles qui vont à terme. Existe-t-il une différence dans la nature du trouble ou ne s'agit-il que d'une différence de degré ? Autant de voies ouvertes à la recherche, difficile, il est vrai, en raison de la rareté de l'affection.

DISCUSSION

Il est frappant de constater que des perturbations analogues à celles qui viennent d'être décrites peuvent s'observer dans diverses circonstances :

- 1°- au cours de la grossesse normale ;
- 2°- lors de l'administration de thérapeutiques hormonales ;
- 3°- dans certaines hépatopathies acquises ;
- 4°- dans certaines affections hépatiques congénitales.

1°)- "La grossesse est cholestatique" (SIMCOCK).

Des études récentes semblent avoir démontré qu'il existe toujours une tendance à la cholestase au cours de la grossesse normale. La symptomatologie de l'I.C.R.G. ne serait, dans cette optique, que l'exagération d'un phénomène physiologique (puisque constant) au cours de la gestation. De nombreuses recherches ont tenté d'expliquer les "anomalies" constatées au cours de la grossesse normale.

2°)- Lors de l'administration de thérapeutiques hormonales, et notamment de contraceptifs oraux, des troubles hépatiques ont été observés.

a)- Chez des femmes qui avaient présenté un I.C.R.G., la prise de la pilule a entraîné un tableau de cholestase identique à celui observé pendant la grossesse.

b)- Chez des femmes sans antécédent pathologique, les thérapeutiques hormonales peuvent déclencher : rarement un ictère clinique franc, bien plus souvent des perturbations uniquement biologiques.

De nombreuses études ont tenté de préciser l'action des hormones stéroïdes sur le foie.

3°)- Lorsque la cellule hépatique est déjà lésée par un processus pathologique quelconque, l'administration d'oestrogènes peut entraîner des manifestations cholestatiques.

4°)- Enfin, il existe des ictères cholestatiques récidivants congénitaux et des troubles congénitaux de l'excrétion biliaire. Là encore, les oestrogènes aggravent la symptomatologie.

I - LE FOIE AU COURS DE LA GROSSESSE.

La notion de "foie gravidique" a été très discutée.

A- SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE.

HOFFBAUER, au début du siècle, avait décrit des lésions histologiques qui lui paraissaient caractéristiques de la gravidité. En fait, la validité de ses constatations est très controversée, d'autant que les prélèvements avaient été faits sur le cadavre.

Les nombreuses ponctions-biopsies hépatiques faites depuis 1945 (TEILUM et INGERSLEV) ont montré l'intégrité du foie chez la femme enceinte. Tout au plus a-t-on signalé : quelques variations de la taille des noyaux, quelques infiltrats lymphocytaires et parfois quelques aspects vacuolaires des cellules centro-lobulaires.

B- SUR LE PLAN BIOLOGIQUE,
la controverse persiste.

Certains insistent sur la fréquence de perturbations fonctionnelles hépatiques. D'autres, en revanche, considèrent la notion de foie gravidique comme exagérée, puisque, dans la grande majorité des cas, les tests hépatiques ne dépassent pas la limite supérieure de la normale.

1°)- Le protidogramme.

a)- Une chute fréquente du taux des protéines sériques est admise (aux environs de 65 g par litre). Elle est expliquée par l'hémodilution liée à l'augmentation de la masse sanguine au cours de la grossesse (on explique de la même façon l'anémie et la chute de l'hématocrite).

b)- On constate aussi, dans un certain nombre de cas, quelques anomalies à l'électrophorèse : chute légère du taux des albumines et des gammaglobulines et élévation des alpha et bêta-globulines. (Il est admis que l'élévation des alpha et bêta-globulines est un signe de cholestase).

2°)- Les tests de floculation sont en général normaux.

Cependant, chez 8 à 12 % des femmes près du terme, McNAIR signale un test à la céphaline cholestérol supérieur à une croix, et SALMON et RICHMAN (cité par McNAIR) ont trouvé un tel trouble dans 35%. En outre, le test au thymol est supérieur à 5 unités dans 15 % des cas (McNAIR). REBOUD, dans une étude portant sur 135 gestantes suivies par 241 prélèvements depuis le deuxième mois jusqu'à l'accouchement, a constaté la croissance régulière des tests de BURSTEIN et de KUNKEL. Ces tests, partant de valeurs normales en début de grossesse (respectivement : 30 U.V. et 22 U.V.) atteignent des valeurs de 55 U.V. (test de BURSTEIN) et de 39 U.V. (test de KUNKEL).

L'auteur insiste aussi sur la constance des modifications lipoprotéiques chez la femme enceinte et, notamment, de l'élévation nette et constante des bêta-globulines. Mais "l'accroissement des valeurs absolues des bêta-globulines est moins netto, parce qu'il est amorti par la diminution des protides totaux ; c'est pourquoi l'évolution des valeurs relatives des bêta-globulines est plus nette!"

Ne peut-on expliquer les troubles des tests de floculation par ces perturbations de l'équilibre protidique ?

3°)- La fonction excrétrice du foie pendant la grossesse a fait l'objet de très nombreux travaux.

a)- La bilirubinémie s'élève souvent au cours de la gestation.

DIEKMAN, en 1954, rapportait des taux supérieurs à la normale dans 8 %, 15 % et 20 % des cas au cours des trois trimestres successifs de la grossesse.

WETSTONE, en revanche, a trouvé tous ses dosages dans les limites de la normale.

Dans un travail récent, RAGUCCI concilie ces deux points de vue. Il montre que, tout en restant dans les "limites de la normale", le taux moyen de la bilirubinémie tend à s'élever. Il a suivi 94 femmes enceintes par des dosages successifs et a comparé la moyenne des résultats obtenus chez elles à celles d'un groupe de femmes saines, non gravides. La moyenne de la bilirubinémie dans le groupe témoin a été de 3,2 mg par litre. Chez les femmes enceintes, elle était de 5,1 mg par litre au troisième mois, de 6,5 mg par litre au sixième mois et de 7,2 mg par litre au neuvième mois. L'auteur insiste sur le fait que la bilirubinémie n'a dépassé 10 mg par litre que 4 fois.

b)- L'étude de l'élimination de la B.S.P.

est un test nettement plus sensible pour l'étude de la fonction excrétrice du foie. Là encore, les avis sont partagés : en utilisant la méthode standard, des pourcentages de rétention très variables sont publiés par les auteurs. C'est pourquoi des méthodes plus sensibles (dérivées de la méthode standard) ont été proposées.

En utilisant la technique de WHEELER chez 15 femmes, COMBES constate en fin de grossesse une augmentation constante de la capacité de stockage du foie, mais une diminution de la capacité maximale d'excrétion : le T_m est, dans l'ensemble, inférieur de 27 % par rapport aux chiffres trouvés au début de la grossesse.

TINDALL, grâce à une modification du test standard de la B.S.P., parvient à calculer les taux de transfert qui s'opèrent au niveau de l'hépatocyte. Etudiant d'abord un lot de femmes témoins, il constate qu'après injection de B.S.P., l'hépatocyte capte le colorant et que celui-ci a alors deux destinées différentes : 85 % du colorant qui quitte à chaque minute la cellule est déversé dans la bile et 15 % reflue vers le sang. Chez la femme en fin de grossesse, l'excrétion est ralentie : 53 % seulement du colorant contenu dans la cellule est excrété dans les voies biliaires et 47 % (au lieu de 15 %) reflue vers le sang. Le métabolisme au niveau des cellules hépatiques étant très rapide et l'hépatocyte travaillant normalement nettement au-dessus de ses capacités maxima, ce phénomène n'est pas objectivé avec les doses de B.S.P. utilisées dans le test standard.

4°) - Les lipides et le cholestérol sanguins.

L'hyperlipémie de femme enceinte a été suggérée par BECQUET et RODIER dès 1845 et c'est en 1905 que CHAUFFARD, par un dosage chimique, affirma pour la première fois la réalité d'une hyperlipémie.

a) - Nous résumons en un tableau les résul-

tats moyens de dosages faits par trois auteurs, sur un lot de femmes gravides, qui montrent une élévation progressive de la cholestérolémie et de la lipémie.

		TE-	FEMMES ENCEINTES au					
		MOINS	4e	5e	6e	7e	8e	9e mois
LIPIDES TOT. g/l	REBOUD	6,2	6,1		7,8	8,7	9,4	10
	DE ALVAREZ	7,11	7,45	7,37	9	9,64	10,18	10,39
CHOLESTÉROL g/l	REBOUD	2,1	1,8		2,3	2,6	2,7	3
	DE ALVAREZ	1,78	2,07	2,11	2,39	2,66	2,57	2,49
	TIRELLI	1,9		2,26			2,74	

Là encore, soulignons le fait que, si en fin de grossesse les chiffres de la cholestérolémie dépassent de peu la "limite supérieure de la normale", une tendance nette à l'augmentation des taux est évidente.

b)- L'interprétation de ces troubles est extrêmement variable. Nous citerons quelques explications pathogéniques :

Le cholestérol étant le précurseur de très nombreuses hormones dont la sécrétion est augmentée pendant la grossesse, certains trouvent normale l'apparition d'une hypercholestérolémie.

A l'inverse, on a suggéré l'action sur le métabolisme lipidique des nombreuses hormones dont les sécrétions sont élevées pendant la gestation.

SJOLING, faisant une étude sur la con-

centration des acides biliaires au cours du prurit gravidique, constate leur élévation constante. Il rappelle alors que les acides biliaires sont des catabolites du cholestérol et qu'une gêne à leur excrétion entraînera nécessairement une élévation de la cholestérolémie. Cependant, l'auteur a toujours trouvé, chez la femme enceinte, une concentration sanguine en acides biliaires normale.

GUPSA, en étudiant les interrelations lipido-protidiques, rappelle que les lipides se trouvent normalement dans le sang sous forme de lipoprotéines. Les modifications protidiques étant habituelles au cours de la grossesse, il est normal qu'une modification de l'équilibre protidique retentisse sur le lipidogramme.

TIRELLI, enfin, évoque un mécanisme tout différent. Partant d'un trouble du métabolisme glucidique au cours de la gestation, il suggère l'hypothèse suivante : les acétyl-CoA qui, normalement, devaient entrer dans le cycle de Krebs, sont bloqués à ce niveau et déviés vers le métabolisme lipidique qui reste une voie ouverte. D'où l'élévation des différents constituants lipidiques du plasma et, notamment, des acides gras et du cholestérol.

Il faut cependant rappeler que toutes ces hypothèses dissocient l'élévation du taux sanguin du cholestérol et des lipides de l'ensemble des perturbations que l'on observe pendant la grossesse. Or, il est bien connu que l'élévation de ces éléments fait partie du syndrome de cholestase (quelle qu'en soit l'étiologie), au même titre que l'hyperbilirubinémie et la rétention de la B.S.P..

5°)- Les phosphatases alcalines (P.A.).

Leur augmentation (en fin de grossesse) est actuellement admise par tous les auteurs. Par contre, l'origine de ces phosphatases est très discutée : os maternel ou foetal ? foie ? placenta ?

Des travaux récents semblent prouver que les P.A. sont d'origine placentaire.

BOYER a montré que la mobilité électrophorétique des P.A. d'origine placentaire était identique à celle des P.A. contenues dans le sérum de femme enceinte.

NAELE, en 1964, a constaté qu'un chauffage du sérum, à 56° pendant 30 minutes, détruisait tous les enzymes, sauf les P.A. d'origine placentaire. Or, le sérum de femme gravide garde son activité phosphatasique après chauffage.

McMASTER fit des dosages sur des échantillons sanguins, avant et après chauffage, et a ainsi montré que seule la fraction thermostable des P.A. augmentait au cours de la grossesse. Voici un tableau résumé des résultats rapportés par l'auteur :

	P.A. totales	P.A. thermo- stables	P.A. thermo- labiles
Femmes non enceintes	7,2	0,7	6,4
1er trimestre de la grossesse	7,3	0,7	6,6
3me trimestre de la grossesse	12,3	6	6,3

SUSSMAN, après avoir préparé des sérums anti-enzyme, anti-placentaire et anti-hépatique, a pu doser par une méthode immuno-chimique les différentes fractions enzymatiques. Il constate que le taux des phosphatases d'origine placentaire apparaît au cours du premier trimestre, croît progressivement,

pour atteindre un maximum au cours du troisième trimestre. Elles représentent alors 40 à 67 % des P.A. totales. Jusqu'à la 35^{me} semaine, on peut avoir des taux de P.A. totales dans les limites de la normale, alors que les P.A. placentaires s'élèvent régulièrement. L'ensemble des P.A. d'origine placentaire et hépatique représente 96 % des P.A. totales. L'auteur ne précise pas, dans son travail, l'évolution particulière de la P.A. d'origine hépatique. Il suggère, cependant, que l'élévation des P.A. peut être due, à la fois, à l'augmentation du volume du placenta et à l'action des oestrogènes sur le foie.

o o

Ainsi, tous les éléments de la cholostase sont observés au cours de la grossesse normale : ils sont frustes, mais pratiquement constants.

A l'inverse, les tests explorant la fonction de synthèse de la cellule hépatique restent normaux : taux de prothrombine, coefficient d'estérification du cholestérol. De même, le taux des transaminases reste normal ; une légère élévation, jusqu'à 80 unités, a cependant été signalée par IKONEN.

Tous ces faits ont été longuement détaillés, car tous les signes biologiques de l'I.C.R.G. sont retrouvés au cours de la grossesse normale. Les discussions pathogéniques évoquées chez la femme enceinte ne peuvent-elles, du moins en partie, s'appliquer à l'affection étudiée ? Quelques particularités doivent, cependant, être évoquées.

- 1^o - Les phosphatases alcalines sont toujours élevées au cours de l'I.C.R.G.. Si leur origine hépatique concordait avec le tableau de cholostase, il existe très probablement une élévation des phosphatases d'origine placentaire, du fait même de la gravidité. Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'études précisant les proportions des différentes phosphatases alcalines au cours de l'I.C.R.G..

2°- Les sels biliaires ne sont pas élevés au cours de la grossesse normale (SJOVALL). Dans une étude récente, CAROLI et coll. ont montré que leur élévation dans les cholestases n'est nette que dans les obstructions importantes et qu'il existait une corrélation entre la pente d'élimination de B.S.P. et le taux des acides biliaires (surtout avec le rapport : acide cholique sur acide dihydroxycholique). Or, au cours de la grossesse, la cholestase est très faible.

II - LE FOIE ET LES HORMONES STEROIDES. *****

De nombreux travaux ont montré que tous les troubles de cholestase qui ont été décrits au cours de l'I.C.R.G. et au cours de la grossesse normale étaient liés à l'action des hormones stéroïdes sur le foie.

A - CHEZ UNE FEMME ATTEINTE D'I.C.R.G.,
cette action est particulièrement évidente.

1°)- L'administration hormonale entraîne toujours une "rechute" de la maladie. Il s'agit souvent de femmes ayant eu des grossesses troublées : des contraceptifs oraux sont administrés afin d'éviter de nouvelles gestations. Dans un cas de KREEK, l'éthyniloestradiol a été administré dans le but de supprimer la lactation. De nombreux travaux ont rapporté de telles observations.

Dans un travail récent, CAROLI et coll. font état de treize publications de la littérature récente totalisant dix-huit cas.

Madame CHEVREL cite ORELLANA-ALCADE qui rapporte un total de 50 observations d'ictère par prise de contraceptifs oraux dont 17 survenus chez les femmes dont les gestations avaient été compliquées de prurit et d'ictère et 10 chez des femmes

affligées seulement de prurit.

2°)- Cette action constante a servi de véritable test diagnostique à CAROLI et coll.- Sur les huit observations d'I.C.R.G. rapportées par Madame CHEVREL, quatre fois un test à l'Enidrel a été pratiqué (20 mg par jour pendant 8 jours). A chaque fois, des anomalies biologiques nettes ont été constatées. Nous rapportons les résultats les plus spectaculaires recueillis dans l'observation NAP...

	BILIRU- BINE	CHOLE- TEROL	SELS BILIAIRES	PHOSPH. ALC.	B.S.P. à 45 mn.
AVANT	4	2,10	10,5	11	Traces
APRES	15	3,2	23	27	38

Les examens histologiques faits dans ces cas n'ont pas montré de thrombi biliaires. L'auteur explique ce fait par la durée très courte du traitement (8 jours) qui n'aurait pas laissé le temps aux lésions d'apparaître.

3°)- Mais des anomalies histologiques typiques de cholestase intra-hépatique ont été rapportées dans d'autres observations (CULLBERG, LARSSON-COHN). Il faut cependant signaler, dans ces observations, outre l'aspect de cholestase (dans la publication de LARSSON-COHN, une étude au microscope électronique a été aussi faite), quelques cellules inflammatoires au niveau des espaces portes, une légère ballonnisation des hépatocytes centro-lobulaires.

On peut donc affirmer, ici, le rôle (déclenchant ?) des hormones stéroïdes dans la pathogénie des troubles, troubles qui sont strictement super-

posables à ceux observés spontanément pendant la grossesse.

B - MAIS, CHEZ DES FEMMES SAINES, sans aucun antécédent de pathologie hépatique, l'administration hormonale peut entraîner des troubles semblables.

1°) - Les cas d'ictère franc sont rares.

LARSSON-COHN rapporte l'observation d'une jeune femme de 19 ans, chez qui la prise de contraceptifs oraux avait entraîné un ictère cholestatique. Signalons que cette femme n'avait jamais été enceinte.

L'observation de CULLBERG est plus probante. Il s'agit d'une femme qui avait eu deux grossesses normales. Un traitement par Lyndiol a entraîné, dès le 3^{me} jour, des nausées et des vomissements, et, au 10^{me} jour du traitement, un prurit, puis un ictère qui a atteint son maximum au bout de cinq semaines (bien que le traitement ait été arrêté). La biologie traduisait une cholestase, mais existaient en outre une élévation des S.G.P.T. à 230 unités et un taux de prothrombine à 77 %. Une biopsie hépatique, pratiquée alors que l'ictère régressait, a montré des thrombi biliaires dans des capillicules dilatés, alors que les canaux biliaires des espaces portes étaient vides. Là encore, signalons l'existence d'une réaction inflammatoire que l'auteur qualifie de "limite de la normale", des hépatocytes de taille variable dont certains étaient ballonnés. L'auteur évoque, outre l'action cholestatique de la drogue utilisée, la possibilité d'une certaine lésion cellulaire dont témoigne l'aspect histologique et l'élévation des transaminases.

THULIN rapporte quatre cas d'ictère sur cinq cents femmes traitées.

KREEK n'avait recensé dans la littérature, fin 1967, que trente observations d'ictère par "pilule".

2°)- Les anomalies biologiques au cours de ces traitements hormonaux sont, par contre, beaucoup plus fréquentes. C'est par la surveillance systématique de ces femmes soumises à la pilule, par des bilans biologiques, que des anomalies ont été constatées ; mais la fréquence et l'importance de ces troubles varient selon les auteurs. Les divergences s'expliquent, probablement en partie, par les différences qui existent entre les formules chimiques des produits utilisés, les différences de dosage, enfin le temps variable après lequel les tests hépatiques ont été pratiqués.

CAROLI et coll., résumant les travaux de quatorze auteurs qui signalent tous, au moins, un test perturbé, constatent que le trouble le plus souvent rapporté est la rétention de la B.S.P. (huit auteurs) et l'élévation des phosphatases alcalines (six auteurs). Les tests de floculation anormaux sont signalés par cinq auteurs et une élévation de la bilirubinémie deux fois seulement. Il faut aussi souligner la fréquence de l'élévation des transaminases (sept auteurs).

KLEINER et coll., après administration d'Enidrel à trente-et-une femmes, constatent de façon constante une chute du Tm de la B.S.P., alors que le stockage reste normal. L'importance de ce trouble est proportionnel à la dose administrée. A l'arrêt du traitement, le Tm revient à la normale.

C - DE NOMBREUSES RECHERCHES ont été faites chez l'homme et l'animal, pour tenter de préciser le mécanisme du trouble.

1°)- ADLERCREUTZ a étudié les sécrétions hormonales au cours de l'I.C.R.G.. Il arrive aux conclusions suivantes :

a)- Les quantités d'oestrogènes éliminés dans les urines sont du même ordre que chez la femme enceinte normale à la même date de la grossesse.

b)- En revanche, les quantités d'oestrogènes éliminés dans la bile sont nettement diminuées. L'auteur constate, chez une femme normale, des concentrations de 4,84 microgrammes pour 100 ml de bile, alors que chez la femme atteinte d'I.C.R.G. ce taux tombe à 0,47 microgramme. Ainsi, le cycle entéro-hépatique normal des oestrogènes est coupé. Parmi les différents troubles constatés, nous citerons, à titre d'exemple, la diminution de la concentration des dérivés glycuco-conjugués en 3 (conjugaison qui se fait normalement au niveau de la cellule intestinale) et l'élévation du taux des dérivés conjugus en 16 et 17 (qui sont les précurseurs normaux des dérivés précédents produits par le foie).

L'auteur conclut qu'il n'existe pas d'anomalies quantitatives des sécrétions hormonales dans l'I.C.R.G.. Par contre, leur métabolisme normal est perturbé. S'agit-il d'une conséquence de la maladie ou existe-t-il un métabolite non identifié qui est cause de la maladie ? L'auteur signale les possibilités comme des hypothèses.

De nombreux auteurs ont tenté de préciser, d'une part le siège exact du trouble excrétoire, et d'autre part l'influence de la formule chimique des stéroïdes sur cette fonction hépatique.

Ces recherches ont été faites chez la femme enceinte normale et après administration d'oestrogènes à la femme non gravide ou au titre expérimental chez le rat. Mais nous verrons que certaines constatations peuvent, dans une certaine mesure, s'appliquer à l'I.C.R.G..

2°)- Siège probable du trouble excrétoire.

a)- En étudiant les différentes étapes du métabolisme de la B.S.P., on a pu préciser que :

- La captation du colorant (Nous l'avons vu) était normale ou, parfois même, légèrement élevée.

- La conjugaison est, elle aussi, normale : GALLAGER et coll. ont montré, sur le foie du rat, que l'activité de la glycuronyl-transférase restait normale après administration d'oestrogènes. Des études enzymatiques sur les biopsies hépatiques ont abouti aux mêmes constatations chez l'homme.

- C'est l'excrétion du colorant qui est perturbée. KLEINER et coll. (entre autres) ont montré, par une étude chromatographique, que la B.S.P. retenue en fin d'examen était essentiellement de type conjugué. GALLAGER, en utilisant chez le rat un dérivé de la B.S.P. (3 phénol-6 dibromophthaléine disulfonate) qui est éliminé dans la bile non conjugué, constate un taux de rétention comparable à celui de la B.S.P.. Le trouble se situe donc, probablement, au stade du passage du colorant de la cellule vers les canaux biliaires.

b)- Cependant, un travail de GARDNER et coll., datant de 1941, a montré que l'administration des oestrogènes à la souris entraînait une "hyperplasie et une hypertrophie de la muqueuse des voies biliaires". Dans une telle optique, le trouble pourrait se situer à une étape encore plus tardive : au niveau de l'écoulement de la bile qui pourrait être gêné par l'hyperplasie muqueuse des canaux biliaires.

c)- Dans l'I.C.R.G., la bilirubine retenue est conjuguée. On peut donc, là aussi, incriminer un trouble de l'excrétion à l'une des deux étapes : soit passage de la membrane cellulaire au niveau du pôle biliaire, soit écoulement dans les canalicules. (Nous reviendrons sur ces deux hypothèses).

3°)- Influence de la formule chimique des hormones sur la fonction excrétrice du foie et susceptibilité personnelle.

a)- GALLAGER a fait, chez le rat, une étude très complète en utilisant 42 corps différents. Il constate que ce sont surtout les oestrogènes natu-

rels, oestradiol et androstérolites, oestrone et oestradiol, qui ont une importante action sur la rétention de la B.S.P.. La méthylation, au niveau du carbone 17, accentue cette propriété. La suppression de la fonction hydroxy, au niveau du carbone 3, l'affaiblit. Nous ne détaillerons pas les autres précisions que l'auteur apporte, d'autant que l'on ne peut extrapoler de l'animal à l'homme, les chaînes métaboliques n'étant pas, probablement, les mêmes. Mais il faut insister, par contre, sur la grande dispersion des résultats obtenus avec une même drogue. En voici un exemple. Après administration d'oestrone à 39 rats, l'auteur constate, en étudiant l'élimination de la B.S.P., une rétention moyenne de 5 mg pour 100 (normale inférieure à 1,5 mg pour 100). En revanche, les chiffres extrêmes sont de 0,7 et 21,4 mg pour 100 : donc des taux allant de la normale à une "pathologie" franche. Le "terrain" individuel joue par conséquent un rôle essentiel. "Il y a des différences significatives d'une espèce à une autre et de très grandes variations individuelles dans la réponse aux hormones et dans l'activité des réactions physiologiques qui sont mises en jeu dans l'élimination de différentes substances par le foie".(GALLAGER).

b)- Chez l'homme, de très nombreuses études ont été faites pour préciser la structure chimique des corps qui peuvent perturber le fonctionnement hépatique. Nous ne retiendrons que quelques points :

- Les dérivés 17 alpha-alkylés ont une action cholestatique plus nette que le même corps non alkylé en C17. Il est intéressant de rapporter l'explication fournie par ADLERCREUTZ à ce propos. Les dérivés 17 alpha-alkylés ne sont éliminés que par la bile, alors que les stéroïdes, sans fonction alkyl à ce niveau, sont aussi éliminés par les urines. Ainsi, ces derniers, éliminés plus vite par l'organisme, ont évidemment une action plus réduite.

- Parmi les substances synthétiques

(Stilboestrol) ou semi-synthétiques qui entrent dans la composition des contraceptifs oraux, KLEINER a surtout incriminé le rôle des norstéroïdes. En utilisant de petites doses d'oestrogènes seuls, cet auteur n'a pas constaté de troubles du Tm de la B.S.P.. D'autres auteurs ont utilisé des mélanges d'oestrogènes dont l'action sur la rétention de la B.S.P. serait encore renforcée par le progestérone. Cependant, le "problème est encore compliqué du fait que les progestines synthétiques utilisées dans la composition de ces drogues se transforment partiellement, in vivo, en oestrogènes phénoliques toxiques pour le foie". (Mme CHEVREL).

- Enfin, MUELLER, en employant des oestrogènes naturels (oestradiol et son métabolite l'oestriol) à des doses comparables à celles qui sont sécrétées pendant la grossesse, a toujours constaté un effet "cholestatique". Après un traitement de 3 à 12 mois, il signale :

- . une modification du protidogramme, comparable à celle observée pendant la grossesse normale ;

- . des phosphatases alcalines élevées dans 50 pour 100 des cas ;

- . une B.S.P. anormalement retenue chez 24 des 25 sujets traités par l'oestradiol et chez 4 des 6 sujets traités par l'oestriol. La captation de la B.S.P. était normale, mais le Tm était diminué de façon constante de 40 à 90 %. La B.S.P. retenue était essentiellement sous forme conjuguée.

Enfin, chez l'homme comme chez l'animal, il est important d'insister sur la notion de terrain.

- Ainsi, dans l'étude de MUELLER, les signes de rétention apparaissaient, en règle, au bout d'une semaine de traitement. Dans quelques cas, cependant, les anomalies étaient évidentes dès la 24me heure.

- Sur les millions de femmes qui sont traitées par les contraceptifs oraux, une infime minorité seulement présentent des signes nets traduisant les perturbations des fonctions hépatiques.

On peut donc conclure que les hormones stéroïdes, et notamment les oestrogènes oraux, ont une activité cholestatique constante mais dont l'importance varie d'un individu à un autre. Dans l'immense majorité des cas, seuls des tests fonctionnels très précis peuvent détecter le trouble ; dans quelques rares cas, un ictère cholestatique net est possible. Or, l'I.C.R.G. est un syndrome cholestatique se manifestant, en règle, au moment où les sécrétions hormonales de la grossesse sont à leur maximum.

III - LES HORMONES STÉROÏDES ET LES HÉPATOPATHIES. *****

Un certain nombre d'observations (rares, il est vrai) signalent l'action cholestatique des hormones stéroïdes chez des sujets atteints d'une affection hépatique.

ARIAS rapporte le cas d'une femme atteinte d'une maladie de Dubin-Johnson. L'administration d'Enidrel entraîna un ictère cholestatique.

BEARNS, étudiant les cirrhoses primitives de la femme jeune, signale des cas où un traitement oestrogénique a été institué pour dysménorrhée. Chez 5 malades ayant reçu du Diéthylstilboestrol, un ictère franc est apparu. Une des patientes a été traitée pendant plusieurs mois par un traitement discontinu : chaque prise d'oestrogène a été suivie d'une poussée ictérique. Dans un autre cas, l'auteur a pu constater une légère élévation de la bilirubinémie au moment des règles. Cependant, l'auteur souligne que cet effet des oestrogènes n'est pas sys-

tématiquement observé chez toutes les malades. Enfin, une des malades suivies n'a présenté aucune anomalie, ni clinique, ni biologique, au cours d'une grossesse qui a évolué jusqu'à son terme.

CAROLI et coll. insistent sur une observation où, à la suite d'une lésion hépatique acquise, l'administration de contraceptifs oraux a entraîné un ictère cholestatique. Il est intéressant de souligner les particularités des lésions histologiques dans ce cas.

- Au microscope optique, les lésions prédominent au niveau du centro-lobule : atélectasie dégénérative des travées avec un comblement fibro-hyalin obstruant presque toute la région centrale du lobule. En outre, quelques bouchons bilieux distendent les capillicules biliaires centro-lobulaires. Il n'y a pas de cholestase intra-cellulaire.

- Au microscope électronique, les hépatocytes paraissent normaux sur une vue d'ensemble. Mais aucun canalicule n'a une morphologie normale : ils sont dilatés et les microvillosités sont rares. Les villosités restantes sont oedématisées. La lumière canaliculaire est remplie d'un magma fait de villosités coupées transversalement et de grains biliaires. En d'autres endroits, les thrombi sont très organisés et obstruent toute la lumière. La paroi de l'hépatocyte, au niveau de son pôle biliaire, est le siège d'une dégénérescence amorphe. Signalons enfin qu'il existe aussi de légères lésions au pôle vasculaire de la cellule.

Ainsi, sur cet examen histologique, on peut déceler, d'une part la cicatrice fibreuse de son hépatite et, d'autre part, le trouble cholestatique probablement surajouté.

Cette femme a eu, par la suite, une grossesse dont le déroulement n'a été perturbé par aucune anomalie.

GREENEN (cité par CAROLI) rapporte une observa-

tion de même type. Il s'agit d'une femme qui avait eu trois grossesses normales et qui, en Avril 1963, fait une hépatite aiguë (transaminases = 1.300 U.). L'évolution de cette hépatite se fera vers la chronicité et la malade sera traitée d'abord par des corticoïdes, puis de la 6-Mercaptopurine. En outre, un traitement comportant de l'Enovid est prescrit pour des troubles des règles en 1964. Il entraîne rapidement une rechute de l'ictère. En 1966, le malade sera enceinte et sa grossesse va se dérouler sans aucune anomalie.

Ainsi, ces deux malades présentent une lésion scléreuse hépatique. La drogue contraceptive aurait, sur ce fond, déclenché une cholestase surajoutée. "Ce fait n'est pas tellement pour étonner, car, en pratique gastro-entérologique, des drogues de même structure, utilisées comme anabolisants dans les hépatites chroniques, les cirrhoses, peuvent entraîner un ictère cholestatique". (CAROLI).

IV - LES ICTÈRES CHOLESTATIQUES FAMILIAUX. *****

Il existe enfin, dans la pathologie hépatique, des syndromes cholestatiques familiaux dont la parenté avec l'I.C.R.G. peut être évoquée à la lumière de quelques rares observations récentes.

A - L'ICTERE CHOLESTATIQUE RECIDIVANT PRIMITIF présente, en effet, un tableau très proche de l'I.C.R.G..

1°) - Il s'agit d'une affection rare (22 observations dans la littérature) dont près de la moitié des cas sont familiaux. Il réalise un tableau de cholestase évoluant par poussées et guérissant complètement entre les poussées.

a) - Sur le plan clinique :

- La maladie débute, en général,

dans l'enfance.

- Chaque poussée a, en général, un caractère stéréotypé chez le même malade : souvent précédée d'une phase d'asthénie et d'anorexie, puis d'un prurit qui annonce l'imminence de l'ictère.

- L'ictère est généralisé, cutanéomuqueux, avec selles décolorées, urines foncées. Le foie est, en général, légèrement hypertrophié et sensible.

- La durée des poussées est à peu près constante chez chaque malade. Elle dure quatre mois en moyenne.

- La répétition des poussées est une des caractéristiques de la maladie (27 poussées chez un malade de SHAPIRO). On ne retrouve, en règle, pas de facteur déclenchant de la poussée.

- Enfin, fait capital, la guérison est complète entre les poussées.

b)- Sur le plan biologique :

- Pendant la poussée, existent tous les signes de la cholestase, mais souvent avec quelques signes de souffrance cellulaire dans certains cas.

- Entre les poussées, toutes les anomalies disparaissent.

c)- Sur le plan histologique :

Au microscope optique comme au microscope électronique, les signes de cholestase intra-hépatique non spécifique sont évidents pendant les poussées. L'aspect histologique est, par contre, normal entre les poussées.

2°)- La parenté de cette affection avec l'I. C.R.G. pouvait être évoquée devant la ressemblance.

des caractères cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs des deux maladies. Une récente publication de HECHT et coll. renforce encore cette hypothèse. Les auteurs rapportent, en effet, l'observation de deux sœurs dont l'une était atteinte d'I.C.R.G. et l'autre d'un ictère cholestatique récidivant primitif. "L'existence dans une même fratrie de ces deux syndromes, habituellement décrits comme des entités distinctes, suggère qu'il puisse s'agir de la traduction, dans des circonstances étiologiques différentes, d'une même anomalie du fonctionnement hépatobiliaire." (HECHT et coll.).

Signalons enfin qu'un test à l'Enidrel a été effectué chez la malade atteinte d'ictère cholestatique récidivant primitif: il a entraîné une poussée de la maladie. A l'inverse, DARNIS et coll. signalent dans la littérature des cas où les malades ont été traités par de la chlorpromazine et même par de la méthyltestostérone, sans que ces drogues entraînent de poussées de l'affection.

B - LA MALADIE DE BYLER.

Nous rapportons le résumé d'une communication récente, faite par CLAYTON, au sujet d'une cholestase intra-hépatique familiale, à évolution mortelle, observée dans une population Amish.

"Chez six membres de quatre familles Amish, une "nouvelle" forme de troubles hépatiques a été observée. Les caractéristiques cliniques en sont : apparition brusque de selles molles et nauséabondes, "poussées" d'ictères, hépato-splénomégalie, nanisme et, dans quatre cas sur six, mort de l'enfant entre 17 mois et 8 ans. L'ictère est toujours apparu pour la première fois 1 à 6 mois après l'installation des troubles gastro-intestinaux. La persistance de l'ictère, entre les poussées, est une manifestation plus tardive de la maladie. Les particularités biochimiques sont : hyperbilirubinémie (dont plus de la moitié est conjuguée), élévation des phosphatases alcalines, hypoprothrombinémie corrigée par l'administra-

tion parentérale de vitamine K, un cholestérol normal en bas. Les voies biliaires extra-hépatiques se sont avérées normales dans les trois cas opérés. Une cholestase intra-hépatique et une fibrose jeune ont été constatées sur deux biopsies. L'examen au microscope électronique (pratiqué une fois) a montré l'existence d'un matériel intra-cellulaire encapsulé, d'aspect pseudo-réticulaire, qui n'a pu être identifié avec certitude. L'analyse de la bile chez un enfant de 6 mois a montré une élévation relative du taux de la bilirubine monoconjugnée et des dérivés dihydroxy des acides biliaires. Une des mères signalait un prurit féroce, sans ictère, au dernier trimestre de chacune de ses quatre grossesses. Chez deux pères, on a pu mettre en évidence une chute du Tm de la B.S. P. après un état de surcharge. L'anomalie chez les deux pères et l'arbre généalogique, qui fait remonter l'ascendance des huit parents à un couple d'ancêtres unique, est compatible avec une transmission autosomale récessive".

On a donc pu suggérer que l'I.C.R.G. n'était que la manifestation hétérozygote d'une affection qui, dans sa forme homozygote, se traduit par un ictère intra-hépatique mortel de l'enfant.

V - PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA CHOLESTASE. *****

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer le mécanisme précis du trouble qui entraîne la cholestase. Certaines de ces hypothèses débouchent sur des problèmes physio-pathologiques encore mal connus.

A - Pour certains auteurs, la bile contenue dans les capillicules est anormale : trop épaisse, elle ne peut s'écouler et forme des thrombi biliaires. Mais, là encore, deux hypothèses sont possibles : soit la bile excrétée est d'emblée anormale,

soit au contraire elle est normale au moment de son excrétion et devient anormale du fait de modifications subies secondairement. Aucune preuve n'a permis d'étayer ces hypothèses. Signalons seulement que la bile recueillie à la suite de drainages chirurgicaux avait, en général, une composition normale. Dans une observation, CAROLI et coll. constatent, au contraire, que les concentrations en sels et pigments biliaires de la bile recueillie est faible pendant l'ictère et qu'elle va s'élever progressivement pour revenir à la normale au cours de la guérison.

B - Pour d'autres, il s'agit d'un trouble du passage de la bilirubine au niveau du pôle biliaire de l'hépatocyte. En effet, la bilirubine retenue dans l'I.C.R.G. étant conjuguée, on a mis en parallèle cette maladie avec les troubles observés dans des affections congénitales, type maladie de Dubin-Johnson ou Rotor. Il faut cependant souligner deux faits (mise à part l'existence d'un pigment intracellulaire dans le syndrome de Dubin-Johnson) :

1°)- La rétention intéresse tous les éléments de la bile dans l'I.C.R.G., alors que la rétention est sélective dans la maladie de Rotor ou de Dubin-Johnson : on n'observe pas, dans ces affections, de rétention des phosphatases alcalines, du cholestérol, des lipides et des sels biliaires.

2°)- Les capillicules sont dilatés par la bile dans l'I.C.R.G., alors qu'on n'observe pas de bouchons bilieux dans le syndrome de Dubin.

Par conséquent, si un trouble excrétoire hépatocytaire existe dans l'I.C.R.G., il est différent de celui des maladies congénitales dont nous venons de parler. L'existence de thrombi biliaires suggère l'existence d'un autre mécanisme possible.

C - En effet, un obstacle à l'écoulement de la bile expliquerait parfaitement le contraste entre la dilatation capillriculaire et la vacuité des gros ca-

naux biliaires. Or, un tel obstacle a pu être objectivé dans une observation d'ictère cholestatique récidivant primitif par LEVY, CAROLI et OPOLON, grâce à la méthode de reconstruction des canaux biliaires de Buyssens. Voici la conclusion du compte rendu histologique des auteurs :

"Il y a ... (dans l'espace étudié) ... une prolifération de ductules à lumière dilatée ..., une dilatation à l'origine d'un canal portal, puis, au-dessous, de multiples microsténoses successives plus ou moins complètes, en rapport avec une altération des cellules. Cette altération, gonflement monstrueux, vacuolisation, est telle que, sur une coupe isolée, la cellule atteinte évoque plus un hépatocyte clarifié qu'une cellule biliaire. Ceci explique qu'elle peut être méconnue sous une étude en coupes sériées.

"On conçoit qu'une telle lésion, faite essentiellement d'oedème, puisse être régressive. La continuité du canal explique que l'ictère ait pu disparaître, si l'on veut admettre, comme il nous semble, que cette lésion puisse être la cause mécanique de la cholestase."

Aucun travail analogue n'a permis d'affirmer l'existence d'une lésion semblable au cours de l'I.C.R.G.. Mais la malade étudiée par LEVY et coll. (observation déjà signalée) avait une soeur atteinte d'I.C.R.G.. A cette occasion, la parenté (sinon la similitude) des deux maladies a été évoquée. En outre, rappelons qu'un travail expérimental avait pu montrer que les oestrogènes entraînaient, chez le rat, une hypertrophie des cellules des canaux biliaires.

En s'appuyant sur ces arguments et la grande ressemblance des deux maladies, ne peut-on évoquer, chez des sujets prédisposés, la formation d'un "oedème exagéré" des cellules des petits canaux biliaires sous l'action des oestrogènes ? La disposition irrégulière des lésions expliquerait le caractère incomplet de la cholestase.

CONCLUSIONS

1°)- On peut affirmer que les hormones stéroïdes ont une action cholestatique sur le foie. Cependant, cette action varie d'un individu à un autre en fonction de prédispositions personnelles. Autrement dit, ces hormones (et notamment celles qui sont physiologiquement sécrétées pendant la grossesse) sont capables d'inhiber l'excrétion de la bilirubine et des autres constituants de la bile, mais de façon plus ou moins importante suivant le terrain sur lequel elles agissent. Dans l'état actuel des connaissances, il est impossible de préciser si les troubles de l'I.C.R.G. sont provoqués par un métabolite hormonal normal ou anormal.

2°)- L'existence de cas familiaux évoque la possibilité d'une transmission familiale de la maladie. En outre, la publication récente de l'observation où, dans la même fratrie, existaient un I.C.R.G. et un ictère cholestatique récidivant idiopathique, suggère qu'il s'agit d'une même tare transmise génétiquement. Enfin, la mise en parallèle avec une cholestase intra-hépatique mortelle de l'enfant dont les parents présentaient un trouble excrétoire hépatique élargit encore le cadre de cette maladie.

3°)- L'existence de manifestations analogues à celles observées dans l'I.C.R.G. au cours d'affections hépatiques acquises peut évoquer la possibilité de l'apparition du trouble responsable de la cholestase intra-hépatique (Il est évidemment impossible, a posteriori, de prouver qu'une prédisposition congénitale ne préexistait pas).

4°)- Dans l'hypothèse où le mécanisme de la cholestase serait dû à une obstruction réversible des petits canaux sous l'action des oestrogènes, on aborde un chapitre mal connu de la pathologie : celui des lésions des canaux biliaires intra-hépatiques. En élargissant le problème, ne peut-on aussi suggérer que le trouble primitif, responsable d'autres syndromes cholestatiques d'origine médicamenteuse, siège au niveau des petits canaux biliaires ou des ductules ? Enfin, toute cholestase intra-hépatique, en l'absence de lésion hépatocytaire, ne peut-elle être due à un mécanisme semblable ?

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. CONTE

B I B L I O G R A P H I E

I- ARTICLES CLINIQUES.

- ADLERCREUTZ H. et coll.- Ictère récidivant de la grossesse. I- Etude clinique et ultrastructurale.- Amer. J. Med. 42, n° 3, Mars 1967, p. 335-40.
- AHLFELD F.- Comptes rendus et travaux de la Clinique gynéco-obstétricale ("3° Giessen"), 1881-1882, avec la participation de F. MARCHAND - Leipzig, Grunow, 1883, p. 148.
- ALU C. et coll.- Ictère idiopathique pendant la grossesse et répercussion de l'affection sur le nouveau-né.- Arch. It. Péd. 14 : 243-64, Mai-Juin 1966.
- ARFWEDSON H.- Prurit généralisé de la grossesse : symptôme d'un trouble hépatique.- Obst. Gyn. 7 : 262, 1956.
- BERAUD C. et coll.- L'ictère récidivant de la grossesse.- Arch. Mal. Ap. Dig. 52 : 256, Mars 1963.
- BOAKE W.C. et coll.- Ictère cholestatique de la grossesse suivi d'un ictère cholestatique provoqué par la prise d'Enovid.- Ann. Int. Med. 63 : 302, 1965.
- BROUQUET LAGLAIRE J.- L'ictère gravidique récidivant.- Thèse de Bordeaux, 1962...

BROWN D.F., PORTA E.A. and REDER J.- Ictère idiopathique de la grossesse.- Arch. Int. Med. 111: 592, 1963.

CAROLI J. et coll.- Remarques sur les hépatites ictérogènes de la grossesse.- Sem. Hôp. Paris 30-27 : 1692-1701, 1954.

CATTAN R. et CATTAN A.- Ictère et grossesse.- Rev. Int. Hépat. 9 : 4, 399-416, 1959.

CHEVREL B.- Les ictères de la grossesse. A propos de 37 observations.- Mémoires pour le Certificat d'Etudes Spéciales de Gastro-entérologie, Paris, 1967.

COMERFORD J.B.- Diagnostic et traitement de l'hépatite au cours de la grossesse.- J. Obst. Gyn. Brit. Com. 69 : 1022, 1962.

COURPAS A.S. et coll.- Prurit idiopathique et/ou ictère de la grossesse. Trois cas.- Obst., Gyn. 26 : 640-4, Novembre 1965.

DEWHURST C.J.- Ictère de la grossesse.- Brit. Med. J. 1 : 1253, 27 Janv. 1968.

EASTMAN N.J.- Editorial dans Obst., Gyn., Surg., Surv., 17 : 662, 1962.

ELIAKIM M. et coll.- Ictère cholestatique récidivant de la grossesse (Cinq cas avec étude au microscope électronique).- Arch. Int. Med. 117 : 696, 1966.

ELLIOTT A.J. et HENDRY J.- Ictère cholestatique compliquant la grossesse : récurrence après prise de Noréthynodrel et d'Ethinylloestradiol (Enovid).- Canad. M.A.J. 92 : 344, 1965.

EPPINGER H.- Les maladies hépatiques.- Vienne, Springer, 1937.

FABIANOVA J. et coll.- A propos de l'ictère récid-

vant idiopathique de la grossesse.- Cesk. Gynec.
32 : 505-8, Août 1967.

FARBER N.A.- Ictère non provoqué par une infection
spécifique au cours de la grossesse.- Z. Ges.
Inn. Med. 21 : 265-73, 1er Mai 1966.

FAST B.B. et coll.- Ictère idiopathique de la gros-
sesse.- Amer. J. Obst. Gyn. 88 : 314, 1964.

GERDES M.M. et BOYDEN E.D.- Surg., Gyn., Obst. 66 :
145, 1938.

GOLAN M. et AZKIRELI E.- Ictère récidivant de la
grossesse.- Harefuah 68 : 8, 1965.

GROS H.- L'ictère récidivant idiopathique de la fem-
me enceinte.- Deutsch Med. Wschr. 83 : 383,
1958.

HAEMMERLI U.P.- Ictère au cours de la grossesse :
avec étude particulière de l'ictère récidivant
de la grossesse et ses diagnostics différen-
tiels.- Acta Med. Scand. 179 (Suppl. 444) : 1,
1964.

HAEMMERLI U.P. et coll.- Cholostase intra-hépatique
récidivante de la grossesse. Rapport de 6 cas
et revue de la littérature.- Médecine (Balt.)
46 : 299-321, Juillet 1967.

HAUSHEER H.J. et LAUER D.J.- Ictère récidivant de la
grossesse. Rapport d'un cas.- New-Eng. J. Med.
267 : 1300, 1962.

HECHT Y., GODEAU P., CAROLI J. et CHEVREL B.- Choles-
tase récurrente chez deux soeurs.- La Presse
Méd. 76 : n° 44, 2093, 1968.

HOLZBACH R.T. et SANDERS J.H.- Ictère cholestatique
récidivant de la grossesse.- J.A.M.A. 193 :
542, 1965.

IKONEN E.- Ictère en fin de grossesse.- Acta Obst. Gyn. Scand. 43 (Suppl. 5) : 1, 1964.

INGERSLEV M. et TEILUM G.- Ictère pendant la grossesse.- Acta Obst. Gyn. Scand. 31 : 74, 1951.

JEFFRIES G.H.- La cholestase de la grossesse (réponse à deux lettres).- New-Engl. J. Med. 278 : 566-7, 7 Mars 1968.

JUSTIN-BESANCON L. et coll.- L'ictère gravidique récidivant.- Rev. Méd. Fr. 11 : n° 2, 75-83, 1959.

KATER R.M. et MISTILIS S.P.- Cholestase obstétricale et prurit de la grossesse.- Med. J. Aust. 1 : 638-40, 1967.

KEHRER E.- Les conséquences pour la mère et l'enfant de l'ictère pendant la grossesse ; recherches cliniques et expérimentales.- Arch. Gynack. 81: 129, 1907.

KING M.J. et KERRINS J.F.- Ictère idiopathique récidivant de la grossesse.- New-Engl. J. Med. 268: 1180, 1963.

KREEK M.J. et coll.- Cholestase idiopathique de la grossesse. Réponse au traitement par un oestrogène synthétique : l'éthinyl-oestradiol.- New-Engl. J. Med. 277 : 1391-5, 28 Déc. 1967.

KREEK M.J. et coll.- Ictère cholestatique récidivant de la grossesse avec démonstration de l'existence d'une hypersensibilité aux oestrogènes.- Amer. J. Med. 43 : 795-803, Nov. 1967.

LEBON J. et coll.- Ictère gravidique récidivant.- Algérie Méd. 65, n° 3, 235-44, 1961.

LEVY C.- Les ictères de la grossesse.- Vie Red. (Spécialité), Octobre 1967, p. 1227.

McALLISTER J.E. et WADDELL J.M.- Ictère idiopathique

récidivant de la grossesse. Amer. J. Obst. Gyn. 84 : 62, 1962.

MASSEY T.N.Jr. et coll.- Ictère bénin récidivant de la grossesse.- N. Carolina Med. J. 29 : 161, 3, Avril 1968.

MOORE H.C.- Ictère récidivant de la grossesse.- Lancet 2, 57, 1963.

ORELLANA J.M., GONZALES A.R. et AGUIRRE E.- Ictère bénin de la grossesse.- Rev. Méd. Chile, 89: 676, 1961.

PAVEL I. et coll.- L'ictère récidivant au cours de grossesses successives.- Rev. Int. Hépat. 7: 317, 1957.

PERREAU P., ROUCHY R.- Ictère cholestatique récidivant de la grossesse.- Gyn., Obst. 60 : 161, 1961.

PICRAGNDLIE et coll.- Ictère gravidique récidivant.- G. Clin. Med. 41 : 516, 1960.

RENGER F.G.- Maladies hépatiques au cours de la grossesse.- Z. Ges. Inn. Med. 21, Suppl. 33-34 f, 15 Mars 1966.

RENGER F.G.- Affections hépatiques et grossesse.- Z. Ges. Inn. Med. 21, Suppl. : 29-32c, 1er Mars 1966.

ROSENLUND M.L.- Ictère idiopathique de la grossesse.- Obst. Gyn. Survey 21 : 699-708, Octobre 1966.

ROSZOWSKI I. et coll.- Ictère au cours de la grossesse. II- Evolution clinique de la grossesse et de l'accouchement et état du nouveau-né.- Am. J. Obst. Gynec. 101 : 500-3, 15 Janvier 1968.

SHERLOCK S.- L'ictère.- Brit. Med. J. 1 : 1359, 1962.

- SHERLOCK S.- Maladies du foie et du système biliaire.
3e éd. 1963, Oxford.
- SHERLOCK S.- Ictère au cours de la grossesse.- Brit.
Med. Bull. 24 : 39-43, Janvier 1968.
- SIMCOCK M.J. et coll.- La grossesse est cholestati-
que.- Med. J. Aust. 2 : 971-3, 25 Novembre 1967.
- SIMMONS S.C.- Ictère récidivant de la grossesse.-
Lancet 2 : 60, 1963.
- SPANIO P. et coll.- Ictère et grossesse.- Attualita
Ostet. Ginec. 12 : 836-53, Nov.-Déc. 1966.
- SVANBORG A.- Etude de l'ictère récidivant de la gros-
sesse.- Acta Obst. Gyn. Scand. 33 : 434, 1954.
- SVANBORG A. et OHLSSON S.- Ictère récidivant de la
grossesse : étude clinique de 22 cas.- Am. J.
Med. 27 : 40, 1959.
- SZINNYAI M. et coll.- Ictère récidivant au cours de
grossesses successives.- Zbl. Gynaesk. 88 :
1802-4, 31 Décembre 1966.
- SYNODINOS E.- Ictère et grossesse.- Rev. Fr. Gyn.
Obst. 58 : 4, 313, 1963.
- THORLING L.- Ictère au cours de la grossesse: étude
clinique.- Acta Med. Scand. 151 (Suppl. 302):
1, 1955.
- TOPP J.R. et CHARLES B.- Prurit de la grossesse.-
Canad. Med. Ass. J. 85 : 724, 1961.
- TRAISSAC F.J. et coll.- Ictère gravidique récidivant.
- Presse Méd. 71 : 55, 2697-2700, 1963.
- VAN WOERT M.M., KIRSNER J.B.- Ictère idiopathique de
la grossesse.- Gastro-enterology 40 : 633, 1961.
- VIGNES H.- Maladies des femmes enceintes. II- Affec-

tions du foie, du pancréas ; maladies de la nutrition, parois abdominales, péritoine.- Paris, Masson, 1935, p. 42.

Ictère de la grossesse (Editorial) - Brit. Med. J.
4 : 499-500, 2 Décembre 1967.

II - EXPLORATIONS ET RECHERCHES BIOLOGIQUES.

ABIDE J.K.- L'exploration de la fonction hépatique au cours de la grossesse par l'étude de l'épuration de la B.S.P.- Obst. Gyn. 27 : 544-8, Avril 1966.

ADLERCREUTZ H. et coll.- Ictère récidivant de la grossesse. II- Etude sur les oestrogènes et leur conjugaison en fin de grossesse.- Am. J. Med. 42, N° 3, Mars 1967, p. 341-7.

ADLERCREUTZ H. et coll.- Détermination simultanée du taux plasmatique du cholestérol, des phospholipides, triglycérides, acides gras libres et cortisol et taux urinaire des oestrogènes, des 17-cétostéroïdes totaux, des 11-désoxy, 17-cétostéroïdes et prégnandiol pendant le cycle menstruel et la grossesse au début.- Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 45 : 285-92, 1967.

ALIAGA-BORDALES M.M.- La bilirubinémie chez la femme enceinte.- Clin. Lab. (Laragoza) 76 : 351-64; Novembre 1963.

ALLEN J.R. et AHLGREN S.A.- Etude comparative des modifications hématologiques au cours de la grossesse chez le singe Macaca mulatta et chez la femme.- Am. J. Obst. Gyn. 100, n° 7, 1er Avril 1968, p. 894-903.

RAGUCCI N. et coll.- La bilirubinémie au cours de la grossesse normale et pathologique.- Minerva Gynec. 18 : 187-9, Février 1966.

BAYER H.- Résultats d'études des protéines plasmatiques au cours de la grossesse.- Z. Ges. Inn. Med. 21, Suppl.: 85, 7, 1er Mai 1966.

BAYER H.- L'importance des modifications des protéines sériques au cours de la grossesse normale et pathologique.- Z. Geburt. Gynaek., p. 165, Août 1966.

III- Le protéinogramme au cours de la première moitié de la grossesse normale, p. 300-306.

IV- Le protéinogramme au cours de la deuxième moitié de la grossesse normale, p. 307-21.

V- Le protéinogramme au cours des complications de la première moitié de la grossesse, p.322-9.

COMBES B. et coll.- Troubles du mécanisme d'extraction sanguine de la B.S.P. au cours de la gestation normale.- J. Clin. Invest. 42 : 1431, 1963.

CHRISTHILF S.M. et BONSNES R.W.- Etude du fonctionnement hépatique pendant la grossesse par le test de floculation de la céphaline cholestérol, test au thymol et test à la B.S.P.- Am. J. Obst. Gyn. 59 : 1100, 1950.

CURZEN P. et coll.- Phosphatases alcalines sériques thermostables pendant la grossesse.- J. Obst. Gyn. Brit. Common. 75 : 151, 7, Février 1968.

DE ALVAREZ R.R. et coll.- Etude des lipides sériques au cours de grossesse humaine normale.- Am. J. Obst. Gyn. 77 : N° 4, 742-56, Avril 1959.

FRIEDBER V.- Signification des explorations fonctionnelles hépatiques au cours de grossesse.- Geburtsh. Frauenheilk 22 : 109, 1962.

FABIAN E. et coll.- Taux plasmatique des acides gras libres, lipases lipoprotéiques et "post-heparine lipase" au cours de la grossesse.- Am. J. Obst. Gyn. 100, 904, 7, Avril 1968.

- FRIEDMAN M.M., LAPAN B. et TAYLOR Th.- Variations de l'activité enzymatique durant la grossesse normale.- Amer. J. Obst. Gyn. 82 : 132, 1961.
- GALLAGER T.F.Jr., MUELLER M.N. et KAPPAS A.- Etude du mécanisme de l'action des oestrogènes sur le métabolisme de la BSP en fonction de leur spécificité structurale.- Médecine 45 : 471-9, 1966.
- GUPTA A.N. et coll.- Interrelations lipoprotéiques au cours de la grossesse.- Amer. J. Med. Sci. 253: 469-72, Avril 1967.
- KAPPAS A.- Les oestrogènes et le foie.- Gastro-entér. 52 : 113-6, Janvier 1967.
- KATER R.M.H. et coll.- Trouble du prélèvement sanguin de la BSP chez des malades atteintes de prurit gravidique.- Gastro-enterology 53 : 941, 1967.
- KLEINER G.J. et coll.- Etude de la fonction excrétrice du foie. II- Effet du Norethynodrel et du Mestranol sur le métabolisme de la B.S.P. chez la femme en période d'activité génitale.- New-Engl. J. Med. 273 : 420-3, 1965.
- LATHE G.H. et WALKER M.- Inhibition de la conjugaison de la bilirubine sur des coupes de foie de rat par le sérum de femme enceinte et de femme en période néonatale et par des stéroïdes.- Quart. G. Exp. Physiol. 43 : 257, 1958.
- LYNGBYE J. et coll.- Phosphatases alcalines sériques thermo-stables au cours de la grossesse normale et pathologique.- Danish. Med. Bul. 15 : 13-8, Janvier 1968.
- McMASTER Y. et coll.- Le mécanisme de l'élévation des phosphatases alcalines sériques pendant la gestation.- J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 71 : 735, 1964.
- McNAIR R.D. et coll.- Troubles de la fonction hépati-

que au cours de la grossesse normale.- Am. J. Obst. Gyn. 80 : n° 3, 500-5, Septembre 1960.

MUELLER M.N. et KAPPAS A.- Pharmacologie des oestrogènes. I.- Influence de l'oestradiol et oestriol sur l'élimination de la BSP chez l'homme.- J. Clin. Invest. 43 : 1905, 1964.

OWEN J.A.- Electrophorèse sur papier des protéines et des substances liées aux protéines.- Academic Press, 1958; vol. 1, p. 237.

REBOUD P. et coll.- Protéines et lipides plasmatiques au cours de la gestation normale et dans la période du post-partum.- Ann. Biol. Clin. (Paris) 25 : 383-403, Mars-Avril 1967.

SCHERR J. et coll.- Etude de la fonction excrétrice du foie : action de la 17 α 19 norstestostérone sur le métabolisme de la B.S.P. chez l'homme.- J. Clin. Invest. 42 : 404, 8, 1963.

SJOVALL K. et coll.- Taux des acides biliaires dans le sérum au cours du prurit gravidique.- Clin. Chim. Acta 13 : 207-11, Février 1966.

SOFFER L.J.- Excrétion de la bilirubine en tant que test de la fonction hépatique durant la grossesse normale.- Bull. Hopkins Hosp. 52 : 365, 1933.

SUREAU C.- L'adaptation fonctionnelle de l'organisme féminin à la grossesse.- Rev. Prat. 11 : n° 5, 421-9, 1961.

SUSSMAN H.H. et coll.- Phosphatases alcalines d'origine placentaire dans le sérum maternel au cours de grossesses normales et anormales.- Nature (London), 218 : 359-60, 27 Avril 1968.

SVANBORG A. et coll.- Lipides plasmatiques au cours de l'ictère récidivant de la grossesse.- Acta Med. Scand. 181 : 83-7, Janvier 1967.

- TINDALL et coll.- Etude des modifications de la fonction hépatique pendant la grossesse normale. Utilisation d'un test à la B.S.P. modifié.- J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 72 : N° 5, 717-36, Octobre 1965.
- TIRELLI R. et coll.- Cholestérol sanguin et grossesse.- Minerva Ginec. 18 : 865-6, Avril 1966.
- WHEELER H.O. et coll.- Transport biliaire et stockage hépatique de la B.S.P. chez le chien, l'homme normal et les malades présentant une hépatopathie.- J. Clin. Invest. 39 : 1131-44, 1960.
- WETSTONE H.J. et coll.- Amer. J. Obst. Gyn. 76 : 480, 1958.
- YLOSTALO P. et coll.- Fonction hépato-biliaire au cours de la grossesse, après une grossesse normale, une toxémie de la fin de la grossesse avec étude particulière du test au Rose Bengale.- Acta Obst. Gynec. Scand. 466 : 515-24, 1967.

III - ETUDES HISTOLOGIQUES.

- COSSEL L.- Le foie humain au microscope électronique. Léna, 1964, éd. Fischer.
- DICKSON E.R. et coll.- Modifications ultrastructurales du foie dans la cholestase récidivante bénigne.- Mayo-Clin. Proc. 40 : 288, 1965.
- EKHOLM R. et EDLUND Y.- Les mitochondries dans le foie humain normal et cholestatique. Dans : Communications de la 4e Conférence Internationale de Microscopie électronique, Berlin, 1958, Berlin, 1960, Springer éd.-
- GARDNER W.U., ALLEN E. et SMITH G.M.- Hyperplasie et hypertrophie de la muqueuse des voies biliaires

chez les souris recevant des oestrogènes.-
Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 46 : 511, 1941.

GOLDFISCHER S. et coll.- Etude cyto-chimique et au microscope électronique du foie de rat ayant une capacité amoindrie de conjugaison de la bilirubine.- J. Exp. Med. 115 : 467-74, 1962.

HAMPTON S.C.- Etude par le microscope électronique de l'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques chez la souris.- Lab. Invest. 10 : 502, 1961.

INGERSLEV M., TEILUM G.- Etudes biopsiques sur le foie durant la grossesse.- Acta Obst. Gynec. Scand. 25 : 352, 1946.

MUNNEL E.W. et TAYLOR H.C.- Flux sanguin hépatique au cours de la grossesse.- J. Clin. Invest. 29 : 952, 1951.

NIXON W.C.W. et coll.- Ictère pendant la grossesse. Etude clinique et anatomo-pathologique comprenant des biopsies hépatiques.- J. Obstet. Gynec. Brit. Comm. 54 : 642, 1947.

PETZOLD H. et coll.- Constatations histochimiques dans le foie au cours de l'hépatose idiopathique de la grossesse.- Z. Ges. Inn. Med. 21 Suppl. : 34-6, 15 Mars 1966.

RENSING J.B. et coll.- Ponction-biopsie hépatique chez la femme enceinte ayant des tests fonctionnels hépatiques anormaux.- Nederl. T. Geneesk 111 : 2247-9, 9 Décembre 1967 (Hol.).

SCHAFFWER F. et KNIFFEN S.C.- Etude des lésions hépatotoxiques par le microscope électronique.- Ann. New-York Acad. Sc. 104 : 847, 1963.

SCHAFFNER F. et POPPER H.- Etude morphologique de la cholestase.- Gastro-enterology 37 : 656, 1959.

SCHAFFNER F. et coll.- Modification au niveau des canalicules biliaires produits par la Noréthandrolone : étude au microscope électronique du foie humain et du foie de rat.- J. Lab. Clin. Med. 56 : 623-8, 1960.

SZEKESI J.- Modifications hépatiques provoquées par des endotoxines au cours de la grossesse.- Zbl. Gynaek. 11 Février 1967.

THIELE P. et coll.- Valeur diagnostique des ponctions-biopsies hépatiques au cours des ictères de la femme enceinte.- Z. Ges. Inn. Med. 21, Suppl. 68-70, 15 Avril 1966.

IV - TROUBLES HEPATIQUES ET OESTROGENES.

ADLERCREUTZ H. et IKONEN E.- Contraception orale et lésion hépatique.- Brit. M. J. 2 : 1133, 1964.

ADLERCREUTZ H.- Steroidbetingad Ikterus.- Nord Med. 72 : 1004, 1964.

CARLSTROM H. et coll.- Contraceptifs oraux et lésion hépatique.- Brit. Med. J. 1 : 993, 1965.

CAROLI J. et CHEVREL B.- Les ictères des contraceptifs oraux (étude du foie en microscopie électronique). Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie 43 : 183, 1968.

CLAISSE R. et DALAYEUN J.- Ictères cholestatiques après administration prolongée de Noréthandrolone.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, n°8, 663-76, 1962.

CULLBERG G. et coll.- Ictère au cours d'un traitement par un contraceptif oral (Lyndiol).- Brit. Med. J. 1 : 695, 13 Mars 1965.

EISALO A. et coll.- Trouble hépatique pendant la prise de la pilule contraceptive : essai clinique chez

la femme ménopausée.- Brit. Med. J. 2 : 426-7, 1964.

EISALO A. et coll.- Tests fonctionnels hépatiques pendant la prise de pilules contraceptives chez les femmes en préménopause.- Brit. Med. J. 1 : 1416, 1965.

FAWCETT J.W. et PEDERSEN D.L.- Contraception orale et lésion hépatique.- Brit. Med. J. 2 : 755, 1964.

LARSSON-COHN U. et STERNAM U.- Ictère pendant le traitement par des contraceptifs oraux.- J.A.M.A. 193 : 422, 9 Août 1965.

LARSSON-COHN U.- Contraception orale et tests fonctionnels hépatiques.- Brit. Med. J. 1, 1414, 29 Mai 1965.

DRELLANA-ALCADE J.R. et DOMINGUEZ J.P.- Ictère et médicaments contraceptifs par voie orale.- Lancet, 2 : 1278-80, 1966.

PALVA I.P. et MUSTALA O.O.- Contraception orale et lésion hépatique.- Brit. Med. J. 2 : 688, 1964.

PEREZ-MERA R.A. et SHIELDS C.E.- Ictère au cours d'un traitement par l'acétate de Noréthindrone.- New-Engl. J. Med. 267 : 1137, 1962.

SCHAFFNER F.- Agents thérapeutiques et le foie. p. 99-114- Edité par McIntyre N. et Sherlock S., Philadelphia, 1965 - F.A. Davis Co.

SOTANEIMI E. et coll.- Contraceptifs oraux et lésions hépatiques.- Brit. Med. J. 2 : 1265, 1964.

STOLL B.A. et coll.- Contraceptifs oraux et lésion hépatique.- Brit. Med. J. 1 : 723, 1965.

THULIN K.E. et NERMARK J.- Sept cas d'ictère chez des femmes prenant des contraceptifs oraux.-

Brit. Med. J. 1 : 584, 5 Mars 1966.

VAN DEN BERGHE J. et coll.- Ictère stéroïdien : étude clinique et histologique et revue de la littérature.- T. Gastroent. 9 : 405-33, 1966 (92 Ref) (Hol.).

V - ARTICLES DIVERS UTILISES.

AHRENS E.H. Jr. et coll.- Cirrhose biliaire primitive.- Médecine 29 : 299, 1950.

ARIAS I.M.- Etude des ictères familiaux chroniques non hémolytiques à bilirubine conjuguée avec ou sans pigment hépatique identifiable.- Amer. J. Med. 31 : 510-4, 1961.

BEARN A.G. et coll.- Problèmes des affections chroniques du foie chez la femme jeune.- Amer. J. Med. 21 : 3-15, 1956.

CLAYTON R.J. et coll.- Maladie de Byler : cholestase intra-hépatique à évolution fatale dans une population Amish.- J. Pédiat. 67 : 1025-8, 1965.

DARNIS F. et coll.- Contribution à l'étude de la cholestase intra-hépatique récidivante bénigne.- Arch. Fr. Mal. App. Dig. 55 : 1107, 1966.

DIGNAM W.J.- Survie foetale après accouchement prématuré au cours des complications de la grossesse.- Am. J. Obst. Gyn. 98 : 587-93, 1er Juillet 1967.

DUBIN I.N.- Ictère idiopathique chronique.- Am. J. Med. 24 : 268, 1958.

GOLDBERG D.M. et HENDRY E.B.- Forme familiale de la cholestase bénigne récidivante idiopathique.- Arch. Int. Med. 120 : 556, 1967.

GRAY O.P. et SAUNDERS R.A.- Ictère cholestatique
intra-hépatique familial chez l'enfant.-
Arch. Dis. Child. 41 : 320-8, 1966.

JUBERG R.C. et coll.- Cholestase intra-hépatique
familiale avec retard du développement psychi-
que et somatique.- Pediatrics 38 : 819-36,
1966.

LEVY V.G., OPOLON P. et CAROLI J.- Contribution à
l'étude de la cholestase intra-hépatique. A
propos d'un cas de cholestase intra-hépatique
récidivante bénigne étudiée par la méthode de
reconstruction de Buyssens.- La Presse Méd.
73 :235, 1965.
